

⑨ 日本国特許庁 (JP) ⑩ 特許出願公開
 ⑪ 公開特許公報 (A) 昭59—101458

⑫ Int. Cl. ³ C 07 C 177/00 // A 61 K 31/557	識別記号 102 AEL	庁内整理番号 6561—4H 7169—4C	⑬ 公開 昭和59年(1984)6月12日 発明の数 2 審査請求 未請求
--	--------------------	------------------------------	---

(全 43 頁)

⑫ 新規なチアプロスタグラジン誘導体及びその製法

⑫ 特願 昭57—209280
 ⑫ 出願 昭57(1982)12月1日
 ⑫ 発明者 中本泰正
 高岡市丸の内5—26
 ⑫ 発明者 石塚仍康
 高岡市大町5—27
 ⑫ 発明者 小川貫山
 魚津市相ノ木376—5
 ⑫ 発明者 野沢勉
 富山市根塚町347
 ⑫ 発明者 小林恵子

高岡市大手町16—12
 ⑫ 発明者 宮村佳男
 富山市藤の木台2—41
 ⑫ 発明者 小林宗雄
 富山市北代4397
 ⑫ 発明者 辻俊一
 富山県中新川郡上市町北島35
 ⑫ 発明者 二日市修
 新湊市海老江浜開192
 ⑫ 出願人 日本医薬品工業株式会社
 高岡市総曲輪1丁目6番21
 ⑫ 代理人 弁理士 小田島平吉

最終頁に続く

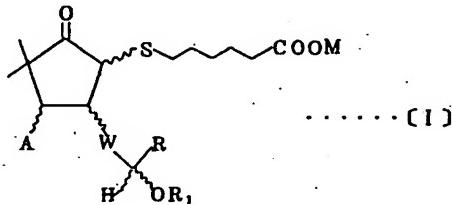
明細書

1. 発明の名称

新規なチアプロスタグラジン誘導体及びその製法

2. 特許請求の範囲

1. 下記式〔I〕



但し式中、

Aは、水素原子、水酸基もしくは保護された水酸基を示し、

Wは、基—CH₂CH₂—もしくは基トランス—CH=CH—を示し、

Mは、水素原子、薬学的に許容し得る金属イ

オン、アンモニウムイオン、第一乃至第三アミンから導かれた四級アンモニウムイオン、塩基性アミノ酸から導かれた四級アンモニウムイオン及びC₁～C₆の直鎖、分枝もしくは環状のアルキル基より成る群からえらばれた員を示し、

Rは、C₁～C₆の直鎖、分枝もしくは環状のアルキル基、アダマンチル基、基—R₂—O—R₃(ここで、R₂及びR₃はそれぞれC₁～C₆の直鎖もしくは分枝のアルキル基である)及びアリールオキシ低級アルキル基を示し、

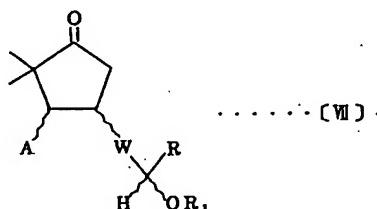
R₁は、水素原子もしくは水酸基の保護基を示し、

式中の波線(~~~~)はα結合、β結合または

それらの混合体であることを示す、
で表わされるチアプロスタグラジン誘導体。

2. 式 [I] 中の R のアリールオキシ低級アルキル基が、ハロゲン、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、ニトロ、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル及び低級アルコキシよりなる群からえらばれた置換基をフェニル基が有していてもよいフェニルオキシ低級アルキル基である特許請求の範囲第1項記載のチアプロスタグラジン誘導体。

3. 下記式 [IV]



但し式中、 A、 W、 R、 R₁ 及び波線 (~~~)

Mは、水素原子、薬学的に許容し得る金属イオン、アンモニウムイオン、第一乃至第三アミンから導かれた四級アンモニウムイオン、塩基性アミノ酸から導かれた四級アンモニウムイオン及びC₁～C₆の直鎖、分枝もしくは環状のアルキル基より成る群からえらばれた員を示し。

Rは、C₁～C₆の直鎖、分枝もしくは環状のアルキル基、アダマンチル基、基-R₂-O-R₃（ここで、R₂及びR₃はそれぞれC₁～C₆の直鎖もしくは分枝のアルキル基である）及びアリール基が置換基を有していてもよいアリールオキシ低級アルキル基を示し。

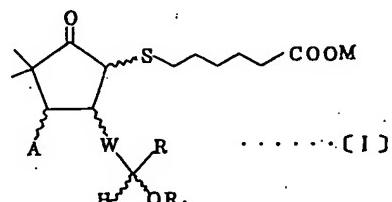
R₁は、水素原子もしくは水酸基の保護基を示し。

は下記式 [I]について述べると同様、

で表わされる化合物を下記式 [VII]



但し式中、MはC₁～C₆の直鎖、分枝もしくは環状のアルキル基を示す、
で表わされる化合物と反応溶媒中で反応させることを特徴とする下記式 [I]



但し式中、

Aは、水素原子、水酸基もしくは保護された水酸基を示し、
Wは、基-CH₂CH₂-もしくは基トランス-CH=CH-を示し、

式中の波線 (~~~)はα結合、β結合またはそれらの混合体であることを示す。

で表わされるチアプロスタグラジン誘導体の製法。

4. 式 [I] 中の R のアリールオキシ低級アルキル基が、ハロゲン、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、ニトロ、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル及び低級アルコキシよりなる群からえらばれた置換基をフェニル基が有していてもよいフェニルオキシ低級アルキル基である特許請求の範囲第3項記載の製法。

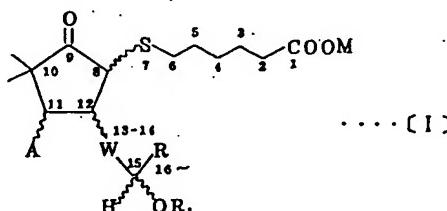
3. 発明の詳細な説明

本発明は從来公知文献未記載のチアプロスタグラジン誘導体及びその製法に関し、とくに下記式 [A]



て表わされる從来公知文献未記載の骨格構造を有する10,10-ジメチル-7-チアプロスタグランジン誘導体及びその製法に関する。該新規チアプロスタグランジン誘導体は血圧降下剤、胃潰瘍治療剤、抗血栓症剤などとして人の疾病的予防もしくは治療などの処置に有用であつて医学及び薬学上極めて重要な価値を有する。

更に詳しくは本発明は下記式〔I〕



但し式中、

Aは、水素原子、水酸基もしくは保護された

水酸基を示し、

Wは、基-CH₂CH₂-もしくは基トランス

-CH=CH-を示し、

Mは、水素原子、薬学的に許容し得る金属イオン、アンモニウムイオン、第一乃至第三アミンから導かれた四級アンモニウムイオン、塩基性アミノ酸から導かれた四級アンモニウムイオン及びC₁～C₆の直鎖、分枝もしくは環状のアルキル基より成る群からえらばれた員を示し、

Rは、C₁～C₆の直鎖、分枝もしくは環状のアルキル基、アダマンチル基、基-R₂-O-R₃（ここで、R₂及びR₃はそれぞれC₁～C₆の直鎖もしくは分枝のアルキル基である）及びアリール基が置換基を有していてもよいアリルオキシ低級アルキル基を示し、

R₁は、水素原子もしくは水酸基の保護基を示

し、

式中の波線(~~~~)はα結合、β結合またはそれらの混合体であることを示す、

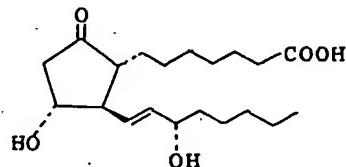
て表わされるチアプロスタグランジン誘導体及びその製法に関する。

上記式〔I〕の新規チアプロスタグランジン誘導体において、該式〔I〕は、式中その8位、11位、12位、15位、16位、17位、18位の不齊炭素原子から生ずるすべての組合せからなる各光学異性体及びそれらの光学異性体の任意の割合の混合物及びラセミ化合物を包含するものを示すと定義される。プロスタグランジン(PG)はアラキドン酸から生体内で生合成される化合物であつて微量で種々の重要な生理作用を示す生理活性物質であることが知られている。

さらに、PGはプロスタン酸を基本骨格として有しその5員環部分の構造により例えばE, F_α,

A, B, C, D, H, Iなどの各種のタイプに分類できることもよく知られている〔例えば「月刊薬事」Vol. 2, 31 (1980)〕。

例えばプロスタグランジンE₁(PGE₁)は次の構造式で示され



(11 α , 13E, 15S)-11, 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-ブロスト-13-エン-1-オイツクアシドと命名されている。

上記構造式において破線---で示した結合は α 配位を即ちこの平面の下向きに置換基が結合していることを意味する。又くさび線■で示した結合は β 配位を、即ちこの平面の上向きに置換基が結合していることを意味する〔nature, 212,

38 (1960) 参照)。

更に、これらPGの生理活性作用は、例えば循環器系、呼吸器系消化器系、泌尿器系、生殖器系、中枢神経系などの生体組織のほとんど全ての組織におよんでいることが報告されている〔例えば「月刊薬事」Vol. 22, 49 (1980)〕。

従来、天然型のPGのいくつか例えばPGF_{2α}、PGE₁、PGE₂などは医薬品としてすでに実用化されている。

しかしながら天然型のPGは概して代謝が速くまた物理化学的に不安定なものが多く、さらに副作用の問題もあり、加えてその生理活性作用が必ずしも特異的でないという欠点を有する。

最近、天然型のPGの上述の如き欠点をもたないより優れた特異的な性質を有する非天然型のPGを開発しようとする試みが行われている。

本発明者等はこのような非天然型のPGの開発

研究を行つて来た。その結果、前記式〔I〕で表わされる従来文献未記載のチアプロスタグラシン誘導体の合成に成功し、かつ従来のPGと比較して該式〔I〕化合物はより選択性のある優れた生理活性作用を有することを発見した。

従つて本発明の目的は新規チアプロスタグラシン誘導体を提供するにある。本発明の他の目的は該新規チアプロスタグラシン誘導体の製法を提供するにある。

本発明の上記目的及び更に多くの他の目的ならびに利点は以下の記載から一層明らかとなるであろう。

本発明式〔I〕化合物に於てAは水素原子、水酸基又は保護された水酸基〔-OR₁〕を示す、ここで、R₁は水酸基の保護基を示す。又式〔I〕に於てR₂は水素原子もしくは水酸基の保護基を示す。該保護基を示す場合のR₂及び上記R₁の例

としては、たとえばテトラヒドロピラニル基、テトラヒドロフラニル基、1-アルコキシエチル基、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、1-ブチルジメチルシリル基、ジメチルローブロピルシリル基などの如き保護基を例示することができます。

該式〔I〕化合物に於てWは-CH₂CH₂-基又はトランス-CH=CH-基を示す。

本発明式〔I〕化合物に於て、Mは水素原子、薬学的に許容し得る金属イオン、アンモニウムイオン、第一乃至第三アミンから導かれた四級アンモニウムイオン、塩基性アミノ酸から導かれた四級アンモニウムイオン、C₁～C₆の直鎖、分枝もしくは環状のアルキル基より成る群からえらばれた員を示す。

上記金属イオンの例としては、Naイオン、Kイオンの如きアルカリ金属イオンを好ましく例示

できる。又上記四級アンモニウムイオンの例としては、たとえばメチルアミン、エチルアミン、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンなどの如き第一アミンから導かれた四級アンモニウムイオン；たとえばジメチルアミン、ジエチルアミン、ジーコーブロピルアミン、ジイソブロピルアミン、ジーコーブチルアミンなどの如き第二アミンから導かれた四級アンモニウムイオン；たとえばトリメチルアミン、トリエチルアミン、トリーコーブロピルアミン、トリーコーブチルアミンなどの如き第三アミンから導かれた四級アンモニウムイオン；アルギニン、リジン、ヒスチジンの如き塩基性アミノ酸から導かれた四級アンモニウムイオンを好ましく例示できる。

更に、上記C₁～C₆の直鎖、分枝もしくは環状のアルキル基の例としては、メチル基、エチル基、n-ブロピル基、n-ブチル基、n-ペンチル基、

n-ヘキシル基、イソプロピル基、1-メチル-
プロピル基、2-メチル-プロピル基、1-ブチ
ル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等を
例示できる。

更に、本発明式〔I〕化合物に於て、RはC₁～C₄の直鎖、分枝もしくは環状のアルキル基、アダマンチル基、基-R₂-O-R₃〔ここでR₂及びR₃はそれぞれC₁～C₄の直鎖もしくは分枝のアルキル基である〕及びアリール基が置換基を有しているよいアリールオキシ低級アルキル基を示す。

上記C₄～C₈の直鎖、分枝もしくは環状のアルキル基の例としては、n-ブチル基、ローベンチル基、n-ヘキシル基、ロー-ヘプチル基、n-オクチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、3-メチルブチル基、1-メチルベンチル基、2-メチルベンチル基、3-メチルベンチル基、4-メチルベンチル基、1-メチルヘキシル

基、2-メチルヘキシル基、3-メチルヘキシル基、4-メチルヘキシル基、5-メチルヘキシル基、1,1-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、3,3-ジメチルブチル基、1,1-ジメチルベンチル基、2,2-ジメチルベンチル基、3,3-ジメチルベンチル基、4,4-ジメチルベンチル基、1,1-ジメチルヘキシル基、2,2-ジメチルヘキシル基、3,3-ジメチルヘキシル基、4,4-ジメチルヘキシル基、シクロブチル基、シクロヘキシル基、シクロヘキシル基など好ましく例示できる（異性体が存在するものについては各々の異性体及び異性体の混合物をも含む）。

さらに上記基 $-R_2-O-R_3$ （ここで R_2 及び R_3 は、夫々、 $C_1 \sim C_7$ の直鎖もしくは分枝のアルキル基である）で表わされる基の例としては、2-

オキサベンチル基、4-メチル-2-オキサベンチル基、4,4-ジメチル-2-オキサベンチル基、2-オキサヘキシル基、5-メチル-2-オキサヘキシル基、5,5-ジメチル-2-オキサベンチル基、1,4-ジメチル-2-オキサベンチル基、1,4,4-トリメチル-2-オキサベンチル基、1-メチル-2-オキサヘキシル基、1,5-ジメチル-2-オキサヘキシル基、1,5,5-トリメチル-2-オキサヘキシル基、1,1-ジメチル-2-オキサベンチル基、1,1,4-トリメチル-2-オキサベンチル基、1,1,4-テトラメチル-2-オキサベンチル基、1-ジメチル-2-オキサヘキシル基、1,1,5-トリメチル-2-オキサヘキシル基、1,1,5-テトラメチル-2-オキサヘキシル基、3-オキサベンチル基、4-メチル-3-オキサ

ベンチル基、4,4-ジメチル-3-オキサベン
チル基、3-オキサヘキシル基、5-メチル-3
-オキサヘキシル基、5,5-ジメチル-3-オ
キサヘキシル基、1-メチル-3-オキサベン
チル基、1,4,4-トリメチル-3-オキサベンチ
ル基、1-メチル-3-オキサヘキシル基、1,
5-ジメチル-3-オキサヘキシル基、1,5,
5-トリメチル-3-オキサヘキシル基、2-メ
チル-3-オキサベンチル基、2,4-ジメチル
-3-オキサベンチル基、2-メチル-3-オキ
サヘキシル基、2,5-ジメチル-3-オキサヘ
キシル基、2,5,5-トリメチル-3-オキサ
ヘキシル基、1,1-ジメチル-3-オキサベン
チル基、1,1,4-トリメチル-3-オキサベ
ンチル基、1,1,4,4-テトラメチル-3-
オキサベンチル基、1,1-ジメチル-3-オキ

サヘキシル基、1, 1, 5-トリメチル-3-オキサヘキシル基、1, 1, 5, 5-テトラメチル-3-オキサヘキシル基、2, 2-ジメチル-3-オキサベンチル基、2, 2, 4-トリメチル-3-オキサベンチル基、2, 2-ジメチル-3-オキサヘキシル基、2, 2, 5-トリメチル-4-オキサヘキシル基、4-オキサベンチル基、4-オキサヘキシル基、5-メチル-4-オキサヘキシル基、5, 5-ジメチル-4-オキサヘキシル基、1-メチル-4-オキサベンチル基、1-メチル-4-オキサヘキシル基、1, 5, 5-トリメチル-4-オキサヘキシル基、2-メチル-4-オキサベンチル基、2-メチル-4-オキサヘキシル基、2, 5-ジメチル-4-オキサヘキシル基、2, 5, 5-トリメチル-4-オキサヘキシル基、3-メチル-4-オキサベンチル基、3-

メチル-4-オキサヘキシル基、3, 5-ジメチル-4-オキサヘキシル基、3, 5, 5-トリメチル-4-オキサヘキシル基、1, 1-ジメチル-4-オキサベンチル基、1, 1-ジメチル-4-オキサヘキシル基、1, 1, 5-ドリメチル-4-オキサヘキシル基、1, 1, 5, 5-テトラメチル-4-オキサヘキシル基、2, 2-ジメチル-4-オキサベンチル基、2, 2-ジメチル-4-オキサヘキシル基、2, 2, 5-トリメチル-4-オキサヘキシル基、2, 2, 5, 5-テトラメチル-4-オキサヘキシル基、3, 3-ジメチル-4-オキサベンチル基、3, 3-ジメチル-4-オキサヘキシル基、3, 3, 5-トリメチル-4-オキサヘキシル基、3, 3, 5, 5-テトラメチル-4-オキサヘキシル基、5-オキサヘキシル基、5-オキサヘブチル基、1-メチル-5-オキサヘキシル基、1-メチル-5-

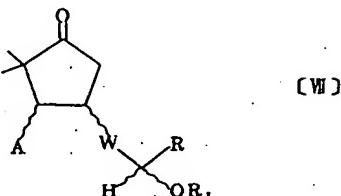
キサヘブチル基、2-メチル-5-オキサヘキシル基、2-メチル-5-オキサヘブチル基、3-メチル-5-オキサヘキシル基、3-メチル-5-オキサヘブチル基、4-メチル-5-オキサヘキシル基、2-メチル-4-メチル-5-オキサヘブチル基、4-メチル-5-オキサヘブチル基、1, 1-ジメチル-5-オキサヘブチル基、2, 2-ジメチル-5-オキサヘブチル基、3, 3-ジメチル-5-オキサヘキシル基、3, 3-ジメチル-5-オキサヘブチル基、4, 4-ジメチル-5-オキサヘキシル基、4, 4-ジメチル-5-オキサヘブチル基、6-オキサヘブチル基、1-メチル-6-オキサヘブチル基、2-メチル-6-オキサヘブチル基、3-メチル-6-オキサヘブチル

基、4-メチル-6-オキサヘブチル基、5-メチル-6-オキサヘブチル基、1, 1-ジメチル-6-オキサヘブチル基、2, 2-ジメチル-6-オキサヘブチル基、3, 3-ジメチル-6-オキサヘブチル基、4, 4-ジメチル-6-オキサヘブチル基、5, 5-ジメチル-6-オキサヘブチル基、等を好ましく例示できる(異性体が存在するものについてはそれぞれの異性体及び異性体の混合物をも含む)。

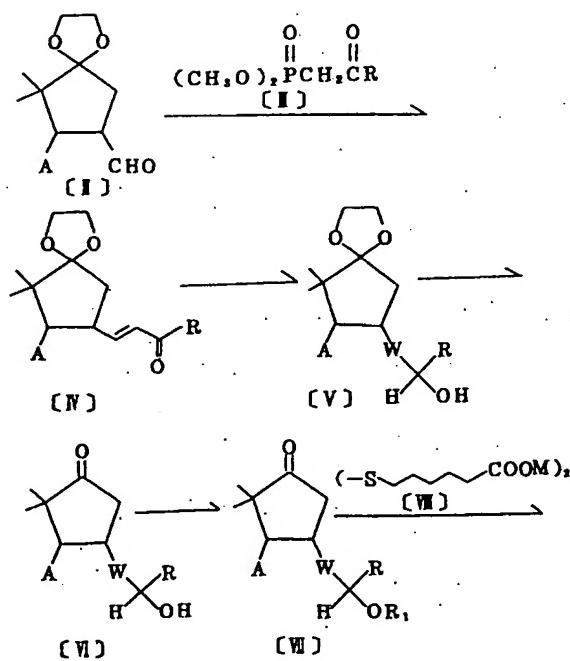
さらに、上記Rのアリール基が置換基を有していてもよいアリールオキシ低級アルキル基の置換基の例としてはハロゲン、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、ニトロ、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル及び低級アルコキシよりなる群よりえらばれた置換基を例示することができる。アリール基の例としては、フェニル基を例示することができる。このようなアリールオキシ低級アル

キル基の例としては、フェノキシメチル基パラフ
ルオロフェノキシメチル基、メタフルオロフェノ
キシメチル基、バラクロローフエノキシメチル基、
メタクロロフェノキシメチル基、メタトリフルオ
ロメチルフェノキシメチル基、メタヒドロキシ
フェノキシメチル基、バラニトロフェノキシメチ
ル基、メタニトロフェノキシメチル基、バラメト
キシフエノキシメチル基、メタメトキシフエノキ
シメチル基、メタメチルフェノキシメチル基、
メタヒドロキシメチルフェノキシメチル基等の如
きフェニル基が置換基を有していてもよいフェニ
ルオキシ低級アルキル基を好ましく例示できる。

本発明式〔I〕化合物は、例えば、下記式〔V〕

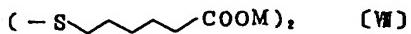


て示してある。



(ここで式中、A、W、R、R₁および波線
~~~~は式〔1〕について記載したと同様で  
ある)

で表わされる化合物を下記式〔Ⅷ〕

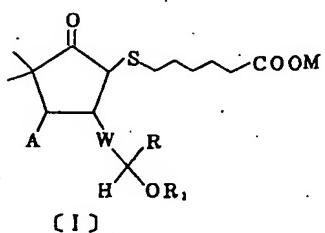


(ここで式中、MはC<sub>1</sub>～C<sub>n</sub>の直鎖、分枝もしくは環状のアルキル基である)

て表わされる化合物と反応溶媒中で反応させることにより製造することができる。

以下に本発明式[1]化合物の製造についてその  
数種類を更に詳しく述べる。上記式[VII]化合物  
および[VIII]化合物も公知化合物から、以下に記載  
するようにして製造することができる。

本発明方法の一態様によれば、式[1]で示される本発明の化合物は例えば以下の如くして製造することができる。尚、以下においてその工程図中の化合物の波線~~~~~で示す部分は省略して実験



上記態様に於て式〔Ⅱ〕の化合物（式中Aは水酸基である）は以下のようにして製造できる。例えば文献 Tetrahedron Letters, 1925 (1968)に記載の方法によります5,5-ジメチル-2-シクロヘンテノンにN-ブロモコハク酸イミドを作用させて4-ブロモ-5,5-ジメチル-2-シクロヘンテノンを製造し、ついでこれに酢酸銀を作用させて4-アセトキシ-5,5-ジメチル-2-シクロヘンテノンを製造することができる。

ついで、*Tetrahedron Letters*, 569

(1973)に記載の方法に準じて上記4-アセ

トキシ-5, 5-ジメチル-2-シクロヘンテノンをニトロメタンと塩基によるマイケル付加反応に付して2, 2-ジメチル-3-アセトキシ-4-ニトロメチルシクロヘンタノンを製造した後、さらに、これを常法によりたとえはベンゼン中でエチレングリコールと触媒量のたとえはパラトルエンスルホン酸を加えて、例えば約8時間の還流に付しそのエチレンアセタール誘導体を製造することができる。

ついでこれを常法により、たとえはメタノールの如き反応溶媒中、たとえは炭酸カリウムと室温で約30分～約60分の反応に付すことにより2, 2-ジメチル-3-ヒドロキシ-4-ニトロメチルシクロヘンタノンエチレンアセタールを製造した後、J. Org. Chem., 38, 4367 (1973) に記載の方法に準じて、これをたとえはメタノール水の如き反応溶媒中でたとえは三

塩化チタンによる還元反応に付して上記式〔II〕化合物を製造することができる。又、式〔II〕の化合物（式中Aは水素である）は、以下の方法でも製造することができる。例えば文献 Tetrahedron Letters, 569 (1973) に記載の方法に準じて、5, 5-ジメチル-2-シクロヘンテノンをニトロメタンと塩基によるマイケル付加反応に付して2, 2-ジメチル-4-ニトロメチルシクロヘンタノンを製造し、ついでこれをたとえはベンゼン中でエチレングリコールと触媒量のたとえはパラトルエンスルホン酸を加えて例えば約8時間の還流に付し、そのエチレンアセタール誘導体を製造することができる。ついでこれを文献 J. Org. Chem., 38, 4367 (1973) に記載の方法に準じて、たとえはメタノール水中でたとえは三塩化チタンによる還元反応に付して上記式〔II〕化合物を製造すること

ができる。式〔IV〕の化合物（式中Aは水素もしくは水酸基であり、Rは前記の通りである）は、例えは上述のようにして得ることのできる式〔II〕の化合物（式中Aは水素又は水酸基である）を式〔II〕の化合物（式中Rは前記の通りである）で示されるホスホネートと、例えは水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等の如き塩基とを用いて、文献、J. Am. Chem. Soc., 83, 1733 (1961)、及び J. Am. Chem. Soc., 90, 3247 (1968) に記載の方法に準じて、反応にさせることにより製造することができる。

反応溶媒としては、THF (テトラヒドロフラン)、DME (1, 2-ジメトキシエタン) ジオキサン等のエーテル類、塩化メチレン等が好ましく利用できる。反応はたとえは約-20～約70℃の温度、及びたとえは約1～約10時間の反応

時間で行うことができる。

この反応で生成する13, 14位のエチレン基はトランス型が優先して得られる。

又、式〔II〕の化合物（式中、Rは式〔I〕についてのべたと同様である）は文献 J. Am. Chem. Soc., 90, 3247 (1968)、J. Am. Chem. Soc., 88, 5654 (1966)、及び J. Org. Chem., 30, 680 (1965) に記載の方法に準じて製造することができる。

前記式〔V〕の化合物（式中、Wはトランス-CH=CH-基であり、Aは水素もしくは水酸基であり、Rは前記の通りである）は、例えは上述のようにして得ることのできる式〔IV〕の化合物（式中A及びRは前記の通りである）に、例えは適当な反応溶媒中で還元剤を作用させてケトン基を水酸基にする還元反応に付すことにより製造できる。

還元剤の例としては、たとえはホウ素、アルミ

ニウム等の金属の水素化物を例示できる。このような還元剤の具体例としては、例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素カリウム、水素化ホウ素亜鉛、シアン化水素化ホウ素リチウム、水素化トリメトキシホウ素ナトリウム、水素化トリイソプロポキシホウ素カリウム、水素化トリ-sec-ブチルホウ素カリウム、水素化トリ-sec-ブチルホウ素リチウム、水素化シアノホウ素テトラ-*n*-ブチルアソニウム、水素化リチウムアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化トリメトキシアルミニウムリチウム、水素化トリエトキシアルミニウムリチウム、水素化トリ-*t*-ブチロキシアルミニウム-リチウム、水素化アルミニウムナトリウム、水素化トリエトキシアルミニウムナトリウム、水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウム。その他アルミニウムイソプロポキ

シド、文献 J. Am. Chem. Soc., 94, 8616 (1972)、J. Am. Chem. Soc., 101, 5843 (1979)、J. Org. Chem. 44, 1363 (1979) に記載のケトン基の還元剤などを例示できる。その他、ケトン基のみを選択的に還元して水酸基とすることのできるすべての還元剤を適宜に選択して使用することができる。

反応溶媒の例としては水、メタノール、エタノール、*n*-ブロボノール、イソブロボノール等のアルコール類、ジオキサン、DME、THF、ジグリム等のエーテル類、DMF(*N,N*-ジメチルホルムアミド)、DMSO(ジメチルスルホキシド)、HMPA(ヘキサメチルホスホルアミド)等を例示できる。反応は、例えば約-180°～室温付近の温度で例えれば約1～約10時間の条件で行うことができる。

式[V]の化合物のケトン基の水酸基への上記還

元は、立体選択性には行かないのが普通であつて得られる式[V]の化合物の水酸基の絶対配位はR及びS配位の異性体が生成し、それら異性体の混合物が得られるのが普通である。又、立体選択性の還元剤を使用した場合には、これら異性体の生成割合をいずれか一方へ大きく偏らせることができる。

式[V]の化合物中、Wは-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-基、A及びRは前記の通りである化合物は、式[V]の化合物中、Wは-CH=CH-基、A及びRは前記の通りである化合物を常法により接触水素化反応に付すことにより製造することができる。

前記式[V]の化合物(式中Wはトランス-CH=CH-基又は-CH<sub>2</sub>CH-基であり、A及びRは前記の通りである)は、例えば上述のようにして得ることのできる式[V]の化合物(式中Wはトランス-CH=CH-基又は-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-基であ

り、A及びRは前記の通りである)を脱アセタール反応に付すことにより製造することができる。この脱アセタール反応は常法により行うことができる、式[V]の化合物を例えれば水を含むアセトン、THF、メタノール、エタノール等のアルコール類などの如き有機溶媒中で、適當な無機及び有機の酸類、例えば塩酸、硫酸、酢酸、モノクロル酢酸等を加えて、例えれば室温～約70°Cの温度で約1～約24時間の反応に付すことにより行うことができる。

又、式[VI]の化合物中Wは-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-基であり、A及びRは前記の通りである化合物は、式[VI]の化合物中Wは-CH=CH-基であり、A及びRは前記の通りである化合物を常法により接触水素化反応に付すことによつても製造することができる。

更に、前記式[VI]の化合物(式中、Aは水素原

子又は保護された水酸基であり、 $R_1$  は水酸基の保護基であり、 $R$  及び  $W$  は前記の通りである) は、例えば上述のようにして得ることのできる式 [V] の化合物 (式中  $A$  は水素原子又は水酸基であり、 $R$  及び  $W$  は前記の通りである) の水酸基を保護基で保護することにより製造できる。

このような水酸基の保護基  $R_1$  の例としてはテトラヒドロピラニル基、テトラヒドロフラニル基、1-メトキシエチル基、1-エトキシエチル基、1-ブロブトキシエチル基、1-イソブチロキシエチル基、1-オクチロキシエチル基、1-イソオクチロキシエチル基等の1-アルコキシエチル基、トリメチルシリル基、1-ブチルジメチルシリル基、ヨーブロビルジメチルシリル基、トリエチルシリル基等を好ましく例示できる。

式 [V]において水酸基の保護基  $R_1$  がテトラヒドロピラニル基である化合物は、たとえば、式

[VI]の化合物 (式中  $A$  は水素原子又は水酸基であり、 $W$  及び  $R$  は前記の通りである) を塩化メチレン中で2,3-ジヒドロビランと触媒量のパラトルエンスルホン酸を加えてたとえば約-20°C~約50°Cで、たとえば約15分~約120分の反応に付すことにより製造することができる。

保護基  $R_1$  がテトラヒドロフラニル基、1-アルコキシエチル基 (たとえば、1-メトキシエチル基、1-エトキシエチル基、1-ブロブトキシエチル基、1-イソブチロキシエチル基、1-オクチロキシエチル基、1-イソオクチロキシエチル基等) である化合物 [V] も、同様にして、各々、2,3-ジヒドロフラン、ビニルアルキルエーテル類 (例えればビニルメチルエーテル、ビニルエチルエーテル、ビニルヨーブチルエーテル、ビニルイソオクチルエーテル等)との反応に付す

ことにより製造することができる。

又、式 [VI]において水酸基の保護基の保護基  $R_1$  が1-ブチルジメチルシリル基である化合物は文献 J. Am. Chem. Soc., 94, 6190 (1972) に記載の方法に準じて式 [VI] の化合物 (式中  $A$  は水素原子又は水酸基であり、 $W$  及び  $R$  は前記の通りである) を、DMFを反応溶媒として1-ブチルジメチルクロロシランと、塩基としてイミダゾールを用いる反応によつて製造することができる。

さらに、式 [VI] の化合物において  $R_1$  がトリメチルシリル基である化合物も同様にしてトリメチルクロロシランとの反応に付すことにより製造することができる。

式 [VI] の化合物中、 $W$  は  $-CH_2-CH_2-$  基であり、 $A$ 、 $R_1$  及び  $R$  は前記の通りである化合物は、式 [VI] の化合物中  $W$  は  $-CH=CH-$  基であり、 $A$ 、 $R_1$  及び  $R$  は前記の通りである化合物を、常法により

接触水素化反応に付すことにより製造することができる。

本発明の式 [I] のチアプロスタグラジン誘導体 (式中  $A$  は水素原子もしくは保護された水酸基であり、 $W$  は  $-CH_2-CH_2-$  基もしくはトランス- $-CH=CH-$  基であり、 $R_1$  は水酸基の保護基であり、 $M$  は  $C_1 \sim C_6$  の直鎖、分枝もしくは環状のアルキル基であり、 $R$  は前記の通りである。) は、式 [VI] の化合物 (式中  $A$ 、 $R_1$ 、 $R$  及び  $W$  は前記の通りである) と式 [VI] の化合物 (式中  $M$  は  $C_1 \sim C_6$  の直鎖、分枝もしくは環状のアルキル基である) とを反応させることにより製造することができる。

例えれば式 [VI] の化合物を不活性溶媒、例えれば THF、HMPA もしくはこれらの混合溶媒からなる反応溶媒中で塩基、例えればリチウムジアルキルアミドとたとえば約-40°C~約-10°Cで例

えば約60～約90分の反応に付して、式[V]の化合物のエノレートを生成させる。

このリチウムジアルキルアミドは種々のジアルキルアミン、例えばジエチルアミン、ジイソプロピルアミン、ビペリジン、ヘキサメチルジシラザン、ジーローブチルアミン、ジーイソブチルアミン、ジーローブロピルアミン、N-エチルーローブチルアミン、N-エチルーイソブチルアミン、N-sec-ブチルーローブチルアミン、N-エチルーノーブチルアミン又はN-エチルーノーブチルアミン等と種々のアルキルリチウム試薬、たとえばメチルリチウム又はローブチルリチウムとから不活性溶媒、例えばT.H.F又は1,2-ジメトキシエタン中で常法により室温以下で調製することができる。

ついで、上述のようにして得ることのできる式[V]の化合物のエノレート溶液に式[VII]の化合物

を加えて、たとえば約-40℃～室温で、たとえば約160分の反応に付すことにより、上記式[I]の化合物を製造することができる。

この際、式[V]の化合物は式[VII]の化合物の約1～約3倍当量使用するのが好ましい。

反応終了後、たとえば、1N-塩酸を加えて中和した後大量の水で希釈し、たとえば酢酸エチルの如き有機溶媒を用いて抽出し、溶媒を留去した後得られた残分をたとえばシリカゲル、酢酸エチル-ローヘキサン系を用いるカラムクロマトグラフィーによる精製操作に付して精製することができる。

式[VII]の化合物（式中MはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>の直鎖、分枝もしくは環状のアルキル基である）は以下の如くして製造することができる。即ち文献、Z.  
Physiol. Chem. 281, 156 (1944) 又は  
Gazz. Chim. Ital. 89, 2423 (1959) に

記載の方法に従つて6,6'-ジテオジカブロン酸を製造し、ついでこれをアルコール類と常法により反応させることによりそのエステル化合物を製造することができる。たとえばメタノールとの反応に付することによりジメチル6,6'-ジテオジカブロン酸を製造することができる。同様にして種々のアルコールを用いることによりそれに対応する[V]のエステル化合物を製造することができる。

本発明の式[I]のチアブロスタグラシン誘導体（式中、Aは水素原子もしくは水酸基であり、R<sub>1</sub>は水素原子であり、Wは-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-基もしくはトランス-CH=CH-基であり、MはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>の直鎖、分枝もしくは環状のアルキル基であり、R<sub>2</sub>は前記に記載の通りである。）は、式[I]の化合物中、Aは水素原子もしくは保護された水酸基であり、R<sub>1</sub>は水酸基の保護基であり、W、M及び

R<sub>2</sub>は前記の記載の通りである化合物の保護基を常法により脱離させることにより製造することができる。例えば、式[I]の化合物（式中、保護基又はR<sub>1</sub>はテトラヒドロピラニル基、テトラヒドロフラニル基、1-アルコキシエチル基、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基の如き水酸基の保護基であり、A、W、M及びR<sub>2</sub>は前記の記載の通りである）の場合には、たとえば、メタノール、エタノール等の如き低級アルコール類、その他の含水有機溶媒、たとえばT.H.F-水系などの溶媒中で、たとえば塩酸、硫酸、パラトルエンスルホン酸、酢酸、磷酸等の如き酸類を加えて、例えば約0℃～約40℃、たとえば約1～約24時間の反応に付することによりその保護基を脱離させることができる。

式[I]の化合物（式中、保護基又はR<sub>1</sub>は1-ブチルジメチルシリル基であり、A、W、M及び

Rは前記の記載の通りである)の場合には、文献 J. Am. Chem. Soc., 94, 6190 (1972) に記載の方法に準じて、たとえばTHFの如き反応溶媒中でテトラ- $\alpha$ -ブチルアンモニウムフルオリドとの反応に付すことによりその保護基を脱離させることができる。

式[I]の化合物(式中Mは水素原子であり、Aは水素原子もしくは水酸基であり、R<sub>1</sub>は水素原子であり、W及びRは前記の記載の通りである)は、式[I]の化合物(式中MはC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>の直鎖、分枝もしくは環状のアルキル基であり、A、R<sub>1</sub>、W及びRは前記に記載の通りである)のエステル基を常法により化学的な加水分解反応に付すことにより製造することができる。この加水分解反応に利用する溶媒の例としては、たとえばメタノール、エタノール等のアルコール類——水系を好ましく例示でき、また、塩基としてはたとえばアン

モニア、又は水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム等の苛性アルカリ、又は炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等を用いることができる。

反応は、例えば約0°~約40°Cで例えれば約4~約96時間の条件で行うことができる。反応終了後は、例えれば希塩酸を加えて中和し、例えれば酢酸エチルの如き有機溶媒を用いて抽出した後、有機溶媒を留去して得られる濃縮物をたとえばカラムクロマトグラフィーによる精製操作に付して精製することができる。

更に別法として、酵素による加水分解反応に付すことにより製造することともできる。使用する酵素としては一般的にリバーゼが好ましく用いられる。この加水分解反応はPH4~8附近の緩衝液中で実施されるが、PH7附近が好ましく採用される。

例えれば、PH7のMcIlvaineの緩衝液中でリバーゼと上述のエステル化合物とを混合し、たとえば20~50°Cでたとえば10~50時間の加水分解反応に付すことにより実施することができる。

本発明の式[I]の化合物(式中Wは-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-基であり、Mは水素原子又はC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>の直鎖、分枝もしくは環状のアルキル基であり、Aは水素原子、水酸基もしくは保護された水酸基であり、R<sub>1</sub>は水素原子又は水酸基の保護基であり、Rは前記に記載の通りである)は、式[I]の化合物(式中Wは-CH=CH-基であり、M、A、R<sub>1</sub>及びRは前記に記載の通りである)を常法により接触水素化反応に付すことにより、その-CH=CH-基を飽和して-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-基に変換することにより製造することができる。

又、本発明の式[I]の化合物中、Mが金属イオン、アンモニウムイオン、四級アンモニウムイオ

ンの化合物は式[W]の化合物(式中、Mは水素原子であり、Aは水素原子もしくは水酸基であり、R<sub>1</sub>は水素原子であり、R及びWは前記に記載の通りである)を当量の金属水酸化物、アンモニア、第一アミン、第二アミン、第三アミン、塩基性アミノ酸等を用いて常法により中和することにより製造することができる。

更に、本発明の式[I]の化合物(式中、MはC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>の直鎖、分枝もしくは環状のアルキル基であり、Aは水素原子、もしくは水酸基であり、R<sub>1</sub>は水素原子であり、R及びWは前記に記載の通りである)は、式[W]の化合物と式[V]の化合物(式中MはC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>の直鎖、分枝もしくは環状のアルキル基である)との反応により製造される式[I]の化合物から同様にして導くことができる。これら式[I]の化合物はそれぞれ所望により、例えればカラムクロマトグラフィー、高速液体クロマ

トグラフィー、薄層クロマトグラフィー等の精製操作に付すことにより精製することができる。式[I]の化合物は通常ラセミ混合物で得られる。式[I]の化合物の光学活性体を得る場合は中間の各工程で得られる中間体を光学分割に付すか、クロマトグラフィーにより分離するか又は中間体化合物を不齊合成により製造することにより得られる光学的に活性な中間体を使用することにより製造することができる。

例えば上述のようにして製造することができる式[I]で示される本発明のチアブロスタグラジン誘導体はラットを用いる動物実験で血管壁拡張作用による血圧降下作用を有していた。それ故本発明の化合物は医薬として例えば人の高血圧症の治療に有用である。

#### 血圧降下作用試験：

血圧降下作用の測定はペントバルビタールナト

リウム麻酔下に体重250～350gのWistar系雄性ラットを背位に固定して実験する。血圧は大腿動脈にポリエチレンカテーテルを挿入し、圧トランスジューサーによりポリグラフ上に記録する。

被験薬物は静脈内投与の場合は大腿静脈に挿入したカニューレを介して、動脈内投与の場合は右頸動脈から大動脈弓内に挿入したカニューレを介して投与する。

被験薬物は99%エタノールに5%の割合で溶解し、使用時はさらにエタノール濃度が6%以下となる様に生理食塩水で希釈して使用する。以下の表Iに実験結果の一部を示す。



表 I

| 7-チア-PGE <sub>1</sub> 誘導体<br>実施例4-6の化合物 | 投与量<br>(μg/Kg) | 血圧の変化<br>(mmHg) |            |
|-----------------------------------------|----------------|-----------------|------------|
|                                         |                | 静脈内投与           | 動脈内投与      |
| 実施例8-5の化合物                              | 3.0            | -3.5.1±2.1      | -2.5.7±2.7 |
| 実施例9-0の化合物                              | 3.0            | -3.3.1±3.0      | -1.6.8±2.3 |
| 実施例9-4の化合物                              | 3.0            | -3.2.4±2.9      | -2.5.0±3.1 |
| 実施例14-4の化合物                             | 1.0            | -1.3.6±6.9      | -1.1.0±1.6 |
|                                         | 1.0            | -               | 3.3±4.3    |
|                                         | 1.0            | -               | 3.4±2.6    |

さらに式[I]で示される本発明のチアブロスタグラジン誘導体はインドメサシン等の非ステロイド性抗炎症剤の投与による胃粘膜障害作用に基づくラットの実験潰瘍の発生を抑制したことから、例えば人の胃潰瘍の予防及び治療薬としての有用性がある。

#### 潰瘍発生抑制作用試験：

体重約180gのSTD-Wistar(ST)系雄性ラットを用いて実験する。

被験薬物は95% (v/v) エタノールに溶解 (5% / v) し、使用直前に0.5% CMCと0.5% Tween 8.0とを含む溶液で懸濁し調製して投与する。対照群には0.5% CMCと0.5% Tween 8.0とを含む溶液を同様に投与する。

ラットを24時間絶食(但し水の摂取は自由)後インドメサシンを5%重曹溶液として皮下投与 (4.0mg/2ml/Kg) する。被験薬物はインドメ

表 2

| 7-チア-PGE <sub>1</sub> 誘導体 | 投与量<br>(μg/kg) | 潰瘍発生<br>抑制率% |
|---------------------------|----------------|--------------|
| 実施例 6 1 の化合物              | 500            | 93.1         |
| 実施例 2 1 の化合物              | 500            | 77.9         |
| 実施例 6 の化合物                | 500            | 72.7         |
| 実施例 7 3 の化合物              | 500            | 67.4         |
| 実施例 1 3 の化合物              | 500            | 42.4         |

サシン投与 10 分前に経口投与する。投与量は 5 mg/kg とする。インドメサシン投与 7 時間後ラットを頸部脱きゆうにより致死せしめる。

胃を摘出し、生理食塩水 10 ml を胃腔内へ注入し、その胃を 5% ホルマリン液中に 15 分間浸して固定したのち、大弯側に沿つて切開し、腺胃部に発生している個々の出血性潰瘍の長さ (mm) を実体顕微鏡下にて計測し、その合計を潰瘍係数とする。なお潰瘍の長さ計測を容易にするため投与 20 分前にウレタン麻酔した後 2% ポンタミンスカイブルー 6 ml 液を尾静脈より注入する。潰瘍発生抑制率 (%) は次の式より算出する。

$$\text{潰瘍発生抑制率}(\%) = \frac{(対照群の)(潰瘍係数) - (薬物投与群の)(潰瘍係数)}{(対照群の)(潰瘍係数)} \times 100$$

以下の表 2 に実験結果の一部を示す。

さらに式 [I] で示される本発明のチアプロスターグランジン誘導体は兔の多血小板血漿を用いる血小板凝集抑制作用を示したことから、例えば人の血栓症の治療薬としての有用性がある。

#### 血小板凝集抑制作用試験：

体重 3 kg 前後の雄性家兔を用いて無麻酔下で頸動脈よりカニニューレを介し 3.8% クエン酸ナトリウム 1 容、血液 9 容となるように採血し、1000

r. p. m. 10 分間遠心分離しその上清をとつて多血小板血漿 (PRP) を得る。

凝聚試験は Born の方法に従つて Payton 調査計を用い、シリコン処理されたキュベットに PRP 400 μl、0.1 M リン酸緩衝液 (PH 7.4) に溶解した被験薬 50 μl を入れて 37°C、1000 r. p. m. 定速搅拌下、1 分後にコラーゲン 0.2 mg/ml 溶液 50 μl を加えることにより血小板凝聚を惹起させて 5 分間反応させる。対照群には被験薬の代りに 0.1 M リン酸緩衝液 50 μl を加えて同様に処理する。

凝聚抑制率は次式より求める。

$$\text{凝聚抑制率}(\%) = \frac{(対照群の)(最大凝聚率) - (薬物処理群の)(最大凝聚率)}{(対照群の)(最大凝聚率)} \times 100$$

以下の表 3 に実験結果の一部を示す。

表 3

| 7-チア-PGE <sub>1</sub> 誘導体 | 最終濃度<br>× 10 <sup>-5</sup> M | 凝聚抑制率<br>%  |
|---------------------------|------------------------------|-------------|
| 実施例 7 7 の化合物              | 300                          | 99.4 ± 0.5  |
| 実施例 4 3 の化合物              | 100                          | 52.2 ± 16.3 |
| 実施例 3 8 の化合物              | 300                          | 96.9 ± 0.7  |
| 実施例 10 2 の化合物             | 300                          | 90.2 ± 3.8  |
| 実施例 2 6 の化合物              | 100                          | 71.2 ± 16.9 |

本発明の式 [I] チアプロスターグランジン誘導体は、上述の試験結果に示したように高血圧症処理剤、血栓症処置剤、胃潰瘍処置剤としてこれら症状の予防や治療などの処置に有用である。

式 [I] 化合物は遊離の酸の形で或は薬学的に許容されるその金属塩、アンモニウム塩、四級アンモニウム塩、エステル類 (式 [I] 中、M の定義参照) などの形で、上記処置剤として利用できる。

これら式〔I〕化合物は単独で或は他の医薬成形は任意の製剤用担体乃至希釈剤その他の製剤助剤類と混合した任意の剤形で利用できる。

例えば経口投与剤として錠剤、顆粒剤、粉末剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤、坐剤、ガレヌス製剤、経口用液体製剤などを例示できる。

経口投与用の錠剤およびカプセル剤は一定量投与形態であり、結合剤として例えばシロップ、アラビアゴム、ゼラチン、ソルビット、トラガントあるいはポリビニルビロリドン、滑潤剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコールまたはシリカ、賦形剤としては例えば乳糖、砂糖、とうもろこし粉、リン酸カルシウム、ソルビットまたはグリシン、崩壊剤としては例えば馬鈴薯粉、カルボキシメチルセルロースカルシウムあるいは許容し得る湿潤剤例えばラウリル硫酸ナトリウム等を含有していても

良い。錠剤は通常のコーティング法によりコーティングしても良い。必要に応じて着色剤、遮光剤、防腐剤などを加えることができる。注射用剤としては一定投与量のアンプルとするか、あるいは防腐剤、溶解補助剤などの添加剤とともに多投与量容器に収納することができる。

製剤は懸濁液、溶液、油性又は水性の乳液であつてもよく、また懸濁化剤または分散剤の如き添加剤を含んでいても良い。このような剤形に利用する液媒としては、たとえば、水、エタノール、グリセリン、エチレングリコール、ポリエチレングリコールなどの有機溶媒を例示することができる。

投与はたとえば静脈内注射、皮下注射、筋肉内注射などの各種注射あるいは経口などの種々の方法によつて行なうことができる。

式〔I〕化合物の人にに対する有効投与量としては  
1日当たり 0.001 ~ 3000 mg 1回当たり 0.001

~1000 mgをあげることができる。これらの投与量は患者の病状、年令、体重、及び投与方法により適宜に変更決定できる。本発明に含まれる好ましい化合物の一部を以下の実施例に記載するが実施例の生成物は本発明に記載する製造法により生成するすべての光学異性体の混合物である。本発明にはこれらの実施例に示す化合物のすべての光学異性体及び各光学異性体の任意の割合の混合物、ラセミ化合物、これら化合物の13, 14-ジヒドロ誘導体、カルボキシル基におけるエステル誘導体、又は薬学的に許容しうる塩類等も含まれる。これらの本発明に含まれる化合物は光学異性体をも含めてPGE<sub>1</sub>の誘導体として命名されている。光学異性体の絶対配位について明記しない理由はすべての各光学異性体及びそれらの任意の割合の混合物をも本発明に含まれるからである。

尚、以下の本発明式〔I〕化合物及びその製造例

に於て示した式〔I〕中、A、W、M、R及びR<sub>1</sub>の具体例を下表に実施例の番号で示す。

#### 表

##### A : 水素原子

(実施例、5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 144)

##### 水酸基

(実施例、61, 62, 63, 64, 65,  
66, 67, 68, 69, 70, 71, 72,  
73, 74, 75, 76, 77, 78, 79,  
80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87,  
88, 89, 90, 91, 92, 93, 94,  
95, 96, 97, 98, 99, 100,  
101, 102, 103, 104, 105,  
106, 107, 108, 109, 132,  
133, 134, 135, 136, 137,  
138, 139, 140, 141, 142,  
143, 144, 145, 146, 147)

## 保護された水酸基

(実施例、59(b), 60(b))

W : -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-基

(実施例、112, 113, 114, 115,  
116, 117, 118, 119, 120,  
121, 122, 123, 124, 125,  
126, 127, 128, 129, 130,  
131, 132, 133, 134, 135,  
136, 137, 138, 139, 140,  
141, 142, 144, 145, 146,  
147)

## -CH=CH-基

(実施例、5, 6, 7, 8, 9, 10, 11,  
12, 13, 14, 15, 16, 17, 18,  
19, 20, 21, 22, 23, 24, 25,  
26, 27, 28, 29, 30, 31, 32,  
33, 34, 35, 36, 37, 38, 39,  
40, 41, 42, 43, 44, 45, 46,  
47, 48, 49, 50, 51, 52, 53,

54, 55, 59(b), 60(b), 61, 62,  
63, 64, 65, 66, 67, 68, 69,  
70, 71, 72, 73, 74, 75, 76,  
77, 78, 79, 80, 81, 82, 83,  
84, 85, 86, 87, 88, 89, 90,  
91, 92, 93, 94, 95, 96, 97,  
98, 99, 100, 101, 102, 103,  
104, 105, 106, 107, 108,  
109)

M : 水素原子

(実施例、7, 18, 19, 20, 21, 22,  
23, 26, 27, 28, 29, 30, 31,  
32, 33, 34, 35, 36, 37, 38,  
39, 40, 41, 42, 43, 44, 45,  
46, 47, 48, 49, 50, 51, 52,  
53, 54, 55, 62, 68, 69, 70,

71, 72, 73, 74, 75, 76, 77,  
78, 79, 80, 81, 82, 83, 84,  
85, 86, 87, 88, 89, 90, 91,  
92, 93, 94, 95, 96, 97, 99,  
101, 102, 103, 104, 105,  
106, 107, 108, 109, 114,  
116, 117, 118, 119, 120,  
121, 123, 124, 126, 127,  
128, 129, 130, 131, 132,  
133, 134, 135, 136, 138,  
139, 140, 141, 142, 144,  
145, 146, 147)

生物学的に許容し得る金属イオン、アンモニウムイオン (実施例、150)

第一乃至第三アミンから導かれた四級アンモニウムイオン (実施例、148)

塩基性アミノ酸から導かれた四級アンモニウムイオン (実施例、149)

C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>の直鎖、分枝もしくは環状のアルキル基

(実施例、5, 6, 8, 9, 10, 11, 12,  
13, 14, 15, 16, 17, 24, 25,  
59(b), 60(b), 61, 63, 64, 65,  
66, 67, 98, 100, 112, 113,  
115, 122, 125, 137)

R : C<sub>4</sub>～C<sub>6</sub>の直鎖、分枝もしくは環状のアルキル基

(実施例、5, 6, 7, 8, 9, 10, 18,  
19, 20, 21, 22, 23, 24, 25,  
26, 59(b), 60(b), 61, 62, 63,  
64, 65, 66, 67, 68, 69, 70,  
71, 72, 73, 74, 75, 76, 77,  
115, 116, 117, 118, 119,  
120, 132, 133, 134, 135,  
136, 144)

## アダマンテル基

(実施例、11, 27, 78)

基-R<sub>2</sub>-O-R<sub>3</sub> (ここでR<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>はC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>の直鎖もしくは分枝のアルキル基)

(実施例、15, 16, 17, 34, 35,  
36, 37, 38, 39, 40, 41, 42,  
43, 44, 45, 46, 47, 48, 49,  
50, 51, 52, 53, 54, 55, 85,  
86, 87, 88, 89, 90, 91, 92,  
93, 94, 95, 96, 97, 98, 99,  
100, 101, 102, 103, 104, 105,  
106, 107, 108, 109, 110,  
123, 124, 125, 126, 127,  
128, 129, 130, 131, 140,  
141, 142, 145, 146, 147)

アリール基が置換基を有していても良いアリールオキシ低級アルキル基)

(実施例、12, 13, 14, 28, 29, 30,  
31, 32, 33, 79, 80, 81, 82,  
83, 84, 112, 113, 114, 121,  
122, 137, 138, 139)

R<sub>1</sub> : 水素原子

(実施例、6, 7, 8, 9, 10, 11, 12,  
13, 14, 15, 16, 17, 18, 19,  
20, 21, 22, 23, 24, 25, 26,  
27, 28, 29, 30, 31, 32, 33,  
34, 35, 36, 37, 38, 39, 40,  
41, 42, 43, 44, 45, 46, 47,  
48, 49, 50, 51, 52, 53, 54,  
55, 61, 62, 63, 64, 65, 66,  
67, 68, 69, 70, 71, 72, 73,  
74, 75, 76, 77, 78, 79, 80,  
81, 82, 83, 84, 85, 86, 87,

88, 89, 90, 91, 92, 93, 94,  
95, 96, 97, 98, 99, 100,  
101, 102, 103, 104, 105,  
106, 107, 108, 109, 113,  
114, 115, 116, 117, 118,  
119, 120, 121, 122, 123,  
124, 125, 126, 127, 128,  
129, 130, 131, 132, 133,  
134, 135, 136, 137, 138,  
139, 140, 141, 142, 144,  
145, 146, 147)

## 水酸基の保護基

(実施例、5, 59(b), 60(b), 112)

## 実施例1

エタノール360mlにナトリウム900mgを溶  
解させてニトロメタン142.2g、5, 5-ジメ

テル-2-シクロペンタノン 3.9.6 g を加えて室温で29時間搅拌した。反応液を10N-塩酸900mL中に投入し、塩化メチレンで抽出した。抽出液を食塩水で洗净し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して得た残分をカラムクロマトグラフイー(シリカゲル、n-ヘキサン:酢酸エチル-6:1)により精製して2,2-ジメチル-4-ニトロメチルシクロペンタノンエチレンアセタール 3.3.6 gを得た。mp 56°-58°C(塩化メチレン-n-ヘキサン再結晶)。

次いでこの2,2-ジメチル-4-ニトロメチルシクロペンタノン 3.0.6 g、エチレンクリコール 1.8.6 7 g、バラトルエンスルホン酸1水塩0.68 g、ベンゼン 1.7 0 mLの溶液をDean Stark装置を使用して13時間遅流した。反応液を水で洗净し、洗液はベンゼンで再び抽出し、すべてのベンゼン層を合して重曹水溶液、食塩水

の順で洗净し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して2,2-ジメチル-4-ニトロメチルシクロペンタノンエチレンアセタール 3.8.8 6 gを得た。

次いでこの2,2-ジメチル-4-ニトロメチルシクロペンタノンエチレンアセタール 1.0 7 6 g、メタノール 1.0 mLの溶液にナトリウムメトキシド 27.0 gを加えて氷冷し、2.5.5%三塩化チタン水溶液 1.2.1 mLと酢酸アンモニウム 9.2 g、水 3.0 mLの混液を加えて-2°~10°Cで80分搅拌した。次に酢酸エチルで抽出し、抽出液を5%重曹水溶液、食塩水の順で洗净し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して2,2-ジメチル-4-ホルミルシクロペンタノンエチレンアセタール 7.7 6 gを得た。

IR  $\nu$  <sub>max</sub>  $\text{cm}^{-1}$ : 2980, 2890, 2820.

2720, 1730, 1480,  
1390, 1370, 1160,  
1075, 1020。

#### NMR ( $\text{CDCl}_3$ -TMS) $\delta$ :

|                               |                                            |
|-------------------------------|--------------------------------------------|
| 0.95, 1.02 (3H $\times$ 2, s) | $\text{CH}_3 \times 2$                     |
| 1.60-2.27 (4H, m)             | $\text{C}_6\text{-H}, \text{C}_5\text{-H}$ |
| 2.47-3.13 (1H, m)             | $\text{C}_4\text{-H}$                      |
| 3.93 (4H, s)                  | $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$        |
| 9.67 (1H, d, $J=1.6$ Hz)      | CHO                                        |

#### 実施例2

6.0%水素化ナトリウム 0.90 g、塩化メチレン 23 mLを8°Cに冷却し、ジメチル2-オキソ-3,3-ジメチルヘプチルホスホネート 5.50 g、塩化メチレン 1.2 mLの溶液を8°~20°C、4分で滴下した。さらに22~27°Cで1時間搅拌した。反応液を冷却し、2,2-ジメチル-4-ホルミルシクロペンタノンエチレンアセタール 3.3.7

g、塩化メチレン 1.2 mLの溶液を5°~10°Cで滴下し、さらに14°~19°Cで90分搅拌した。

反応液を濃縮して得た残分をカラムクロマトグラフイー(シリカゲル、n-ヘキサン:酢酸エチル-12:1)により精製して2,2-ジメチル-4-(3-オキソ-4,4-ジメチル-1-オクテニル)-シクロペンタノンエチレンアセタール 4.7 5 gを得た。mp 27~29°C

IR  $\nu$  <sub>max</sub>  $\text{cm}^{-1}$ : 2940, 1685, 1620,  
1470, 1385, 1365,  
1155, 1080, 1045

#### NMR ( $\text{CDCl}_3$ -TMS) $\delta$ :

|                    |                       |
|--------------------|-----------------------|
| 0.40-2.45 (13H, m) |                       |
| 1.00 (6H, s)       |                       |
| 1.10 (6H, s)       |                       |
| 2.50-3.10 (1H, m)  | $\text{C}_4\text{-H}$ |

3.90 (4H, s) -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-

6.43 (1H, d, J=15Hz) 2'位CH=

6.92 (1H, d, d J=15, 7Hz) 1'位CH=

## 実施例3

水素化リチウムアルミニウム5.84m、エーテル4.0mを-70°Cに冷却し、2,2-ジメチル-4-(3-オキソ-4,4-ジメチル-1-オクテニル)-シクロペンタノンエチレンアセタール4.75g、エーテル3.0mの溶液を-70°~-66°Cで滴下し、さらに-70°Cで90分搅拌した。

ついでメタノールを滴下し、さらに水を加えた。反応液を沪過し、沪過残分をエーテルで洗浄し、先の沪液に合して分液した。水層を再びエーテルで抽出し、すべてのエーテル層を合して食塩水で洗净し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して2,2-ジメチル-4-(3-ヒドロキシ-4,

4-ジメチル-1-オクテニル)-シクロペンタ

ノンエチレンアセタール4.48gを得た。

IR ν <sub>max</sub><sup>フィルム</sup> cm<sup>-1</sup>: 3500, 2965, 1470,  
1385, 1365, 1160,  
1080, 975

NMR(CDCI,-TMS)δ:

0.50-2.17 (14H, m)

0.80, 0.83 (3H×2, s)

0.97 (6H, s)

2.30-2.97 (1H, m) C<sub>4</sub>-H

3.90 (4H, s) -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-

3.20-4.17 (1H, m) 3'位CH

5.34-5.67 (2H, m) CH=CH

## 実施例4

(a) 2,2-ジメチル-4-(3-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-1-オクテニル)-シクロ

ベンタノンエチレンアセタール4.48g、アセトン12.0m、1N-塩酸1.08mの溶液を80分通流した。反応液を濃縮して得た残分に食塩水を加えてエーテルで抽出した。エーテル層を食塩水で洗净し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して2,2-ジメチル-4-(3-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-1-オクテニル)-シクロペンタノン3.91gを得た。

(b) 2,2-ジメチル-4-(3-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-1-オクテニル)-シクロペンタノン3.84g、塩化メチレン4.3m、パラトルエンスルホン酸1水塩1.14mの溶液に2,3-ジヒドロビラン1.82g、塩化メチレン1mの溶液を27°~28.5°Cで滴下し、さらに40分搅拌した。

次に5%重曹水溶液を加えて分液し、水層をさらに塩化メチレンで抽出した。すべての塩化メ

レン層を合して無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して得た残分をカラムクロマトグラフイー(シリカゲル、n-ヘキサン:酢酸エチル=1.0:1)により精製して2,2-ジメチル-4-(3-テトラヒドロビラニルオキシ-4,4-ジメチル-1-オクテニル)-シクロペンタノン4.17gを得た。

IR ν <sub>max</sub><sup>フィルム</sup> cm<sup>-1</sup>: 2950, 1740, 1465,  
1380, 1360, 1115,  
1020, 975

NMR(CDCI,-TMS)δ:

0.85, 0.90 (3H×2, s)

1.03, 1.08 (3H×2, s)

0.50-3.10 (20H, m)

3.20-4.13 (3H, m)

4.47-4.73 (1H, m)

5.23-5.67 (2H, m) CH=CH

## 実施例5

ジイソプロピルアミン 1.025g、THF 9.9mLの溶液にローブチルリチウムヘキサン溶液 6.33mL (1.6M 溶液) を -40°~-15°C で滴下し、さらに -40°~-30°C で 40 分攪拌した。

次に 2,2-ジメチル-4-(3-テトラヒドロビラニルオキシ-4,4-ジメチル-1-オクテニル)-シクロベンタノン 1.48g、HMPA 7.4mL、THF 1.2mL の溶液を -30°~-40°C で滴下し、さらに 7.5 分攪拌した。

次に、ジメチル 6,6'-ジテオジヘキサンオート 3.27g を -60°~-28°C で滴下し、さらに 2 時間攪拌した。

反応液に 1N-塩酸を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を重曹水、食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して得

た残分をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、n-ヘキサン:酢酸エチル-8:1)により精製して 1.0, 1.0, 1.6, 1.6-テトラメチル-1,1-デオキシ-7-チア-PGE, 1.5-テトラヒドロビラニルエーテルメチルエステルの油状物 1.14gを得た。

## 実施例6

1.0, 1.0, 1.6, 1.6-テトラメチル-1,1-デオキシ-7-チア-PGE, 1.5-テトラヒドロビラニルエーテルメチルエステル 1.10g、メタノール 1.4mL、パラトルエンスルホン酸 1 水塩 2.57g の溶液を 1°C で 16 時間放置した。反応液を重曹水中に投入して塩化メチレンで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して得た残分をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、n-ヘキサン:酢酸エチル-5:1)により精製して油状の 1.0, 1.0,

1.6, 1.6-テトラメチル-1,1-デオキシ-7-チア-PGE, メチルエステル 0.92gを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>-TMS) δ:

0.30-3.50 (36H, m)

3.65-4.10 (1H, m) C<sub>15</sub>-H

3.67 (3H, s) COOCH<sub>3</sub>

5.50-5.93 (2H, m) CH=CH

## 実施例7.

1.0, 1.0, 1.6, 1.6-テトラメチル-1,1-デオキシ-7-チア-PGE, メチルエステル 6.70g、メタノール 14.4mL、1N-苛性ソーダ水溶液 3.2mL の混液を -1°~-2°C で 18 時間、15°~-20°C で 8 時間、さらに 0°C で 16 時間放置した。

反応液に水および 1N-塩酸を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して得た残

分をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、n-ヘキサン:酢酸エチル-2:1)により精製して油状の 1.0, 1.0, 1.6, 1.6-テトラメチル-1,1-デオキシ-7-チア-PGE, 5.22gを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>-TMS) δ:

0.30-3.50 (35H, m)

3.65-4.10 (1H, m) C<sub>15</sub>-H

5.50-5.93 (2H, m) CH=CH

6.16 (2H, bs) OH, COOH

実施例1で示した 2,2-ジメチル-4-ホルミルシクロベンタノンエチレンアセタール、式 [II] 及び式 [VII] で示される化合物を用いて実施例 2 から実施例 7 までに示したと同様の反応、取り出し及び精製操作等に付して以下の実施例 5.5 までに示す種々の化合物を製造した。

## 実施例8

10,10-ジメチル-11-デオキシ-7-  
チア-PGE, メチルエステル

NMR(CDCl<sub>3</sub>-TMS) δ:

0.50-3.30 (32H, m)

3.66 (3H, s)

COOCH<sub>3</sub>

3.85-4.40 (1H, m)

C<sub>15</sub>-H

5.50-5.90 (2H, m)

CH=CH

## 実施例9

10,10,16-トリメチル-11-デオキシ-7-チア-PGE, メチルエステル

NMR(CDCl<sub>3</sub>-TMS) δ:

0.50-3.30 (34H, m)

3.65 (3H, s)

COOCH<sub>3</sub>

3.75-4.20 (1H, m)

C<sub>15</sub>-H

5.45-5.90 (2H, m)

CH=CH

## 実施例10

10,10-ジメチル-11-デオキシ-15

-シクロヘキシル-7-チア-16,17,18,

19,20-ペンタノル-PGE, メチルエステ  
ルNMR(CDCl<sub>3</sub>-TMS) δ:

0.30-3.40 (32H, m)

3.66 (3H, s)

COOCH<sub>3</sub>

3.60-4.10 (1H, m)

C<sub>15</sub>-H

5.40-5.90 (2H, m)

CH=CH

## 実施例11

10,10,16-トリメチル-11-デオキシ-15  
-アダマンチル-16,17,18,19,20  
-ペンタノル-PGE, メチルエステル

NMR(CDCl<sub>3</sub>-TMS) δ:

0.50-4.10 (37H, m)

3.66 (3H, s)

COOCH<sub>3</sub>

5.40-5.90 (2H, m)

CH=CH

## 実施例12

10,10-ジメチル-11-デオキシ-16  
-フエノキシ-7-チア-17,18,19,  
20-テトラノル-PGE, メチルエステル

NMR(CDCl<sub>3</sub>-TMS) δ:

0.80-3.40 (21H, m)

3.63 (3H, s)

COOCH<sub>3</sub>

3.80-4.25 (2H, m)

C<sub>15</sub>-H

4.25-4.80 (1H, m)

C<sub>15</sub>-H

5.50-6.10 (2H, m)

CH=CH

6.50-7.50 (5H, m)

芳香環H

## 実施例13

10,10-ジメチル-11-デオキシ-16  
-( $\beta$ -フルオロフエノキシ)-7-チア-17,  
18,19,20-テトラノル-PGE, メチ  
ルエステル

NMR(CDCl<sub>3</sub>-TMS) δ:

0.50-3.50 (21H, m)

3.65 (3H, s)

3.70-4.20 (2H, m)

4.20-4.85 (1H, m)

5.50-6.20 (2H, m)

6.50-7.35 (4H, m)

COOCH<sub>3</sub>C<sub>15</sub>-HC<sub>15</sub>-H

CH=CH

芳香環H

## 実施例14

10,10-ジメチル-11-デオキシ-16  
-( $\alpha$ -フルオロフエノキシ)-7-チア-17,  
18,19,20-テトラノル-PGE, メチ  
ルエステル

NMR(CDCl<sub>3</sub>-TMS) δ:

0.50-3.50 (21H, m)

3.65 (3H, s)

COOCH<sub>3</sub>

3.60-4.30 (2H, m)

C<sub>15</sub>-H

4.30-4.90 (1H, m)

C<sub>15</sub>-H

5.50-6.20 (2H, m)

CH=CH

6.25-7.70 (4H, m)

芳香環H

## 実施例 15

10,10,16,16-テトラメチル-11-デオキシ-17-オキサ-7-チア-PGE,  
メチルエステル

NMR(CDCl<sub>3</sub>-TMS) δ:

0.50-3.70 (34H, m)

|                   |                    |
|-------------------|--------------------|
| 3.65 (3H, s)      | COOCH <sub>3</sub> |
| 3.80-4.20 (1H, m) | C <sub>15</sub> -H |
| 5.50-5.90 (2H, m) | CH=CH              |

## 実施例 16

10,10,16,16-テトラメチル-11-デオキシ-18-オキサ-7-チア-PGE,  
メチルエステル

NMR(CDCl<sub>3</sub>-TMS) δ:

0.50-4.30 (35H, m)

|                  |                    |
|------------------|--------------------|
| 3.66 (3H, s)     | COOCH <sub>3</sub> |
| 5.50-6.0 (2H, m) | CH=CH              |

## 実施例 19

10,10-ジメチル-11-デオキシ-7-チア-20-ノル-PGE,

NMR(CDCl<sub>3</sub>-TMS) δ:

0.40-3.40 (29H, m)

|                   |                    |
|-------------------|--------------------|
| 3.90-4.40 (1H, m) | C <sub>15</sub> -H |
| 5.50-5.84 (2H, m) | CH=CH              |
| 6.02 (2H, bs)     | OH, COOH           |

## 実施例 20

10,10-ジメチル-11-デオキシ-7-チア-21,22-ジホモ-PGE,

NMR(CDCl<sub>3</sub>-TMS) δ:

0.30-3.45 (35H, m)

|                   |                    |
|-------------------|--------------------|
| 3.90-4.40 (1H, m) | C <sub>15</sub> -H |
| 5.50-5.82 (2H, m) | CH=CH              |
| 6.0 (2H, bs)      | OH, COOH           |

## 実施例 21

## 実施例 17

10,10,16,16-テトラメチル-11-デオキシ-19-オキサ-7-チア-PGE,  
メチルエステル

NMR(CDCl<sub>3</sub>-TMS) δ:

0.30-4.00 (32H, m)

|                   |                    |
|-------------------|--------------------|
| 3.30 (3H, s)      | COOCH <sub>3</sub> |
| 3.64 (3H, s)      | COOCH <sub>3</sub> |
| 5.40-5.90 (2H, m) | CH=CH              |

## 実施例 18

10,10-ジメチル-11-デオキシ-7-チア-PGE,

NMR(CDCl<sub>3</sub>-TMS) δ:

0.40-3.40 (31H, m)

|                   |                    |
|-------------------|--------------------|
| 3.90-4.40 (1H, m) | C <sub>15</sub> -H |
| 5.50-5.83 (2H, m) | CH=CH              |
| 6.0 (2H, bs)      | OH, COOH           |

10,10,16-トリメチル-11-デオキシ-7-チア-PGE,

NMR(CDCl<sub>3</sub>-TMS) δ:

0.30-3.50 (33H, m)

|                   |                    |
|-------------------|--------------------|
| 3.80-4.20 (1H, m) | C <sub>15</sub> -H |
| 5.50-5.85 (2H, m) | CH=CH              |
| 6.05 (2H, bs)     | OH, COOH           |

## 実施例 22

10,10,16-テトラメチル-11-デオキシ-7-チア-21-ホモ-PGE,

NMR(CDCl<sub>3</sub>-TMS) δ:

0.30-3.50 (37H, m)

|                   |                    |
|-------------------|--------------------|
| 3.64-4.09 (1H, m) | C <sub>15</sub> -H |
| 5.50-5.92 (2H, m) | CH=CH              |
| 6.20 (2H, bs)     | OH, COOH           |

## 実施例 23

10,10,17-トリメチル-11-デオキ

シーザー-PEG-E<sub>1</sub>NMR(CDCI<sub>3</sub>-TMS) δ:

0.30-3.49 (33H, m)

3.90-4.40 (1H, m)

5.50-5.90 (2H, m)

6.02 (2H, bs)

C<sub>18</sub>-H

CH=CH

OH, COOH

19, 20-ペンタノル-PEG-E<sub>1</sub>, エチルエステルNMR(CDCI<sub>3</sub>-TMS) δ:

0.30-3.50 (33H, m)

3.70-4.40 (3H, m) C<sub>18</sub>-H, COOCH<sub>2</sub>C

5.50-5.90 (2H, m) CH=CH

## 実施例 2 4

10, 10-ジメチル-11-デオキシ-16,

16-プロパン-7-チア-PEG-E<sub>1</sub>, エチルエス  
テルNMR(CDCI<sub>3</sub>-TMS) δ:

0.30-3.50 (39H, m)

3.80-4.40 (3H, m) C<sub>18</sub>-H, COOCH<sub>2</sub>C

5.50-5.93 (2H, m) CH=CH

## 実施例 2 5

10, 10-ジメチル-11-デオキシ-15

-シクロヘキシル-7-チア-16, 17, 18,

## 実施例 2 6

10, 10-ジメチル-11-デオキシ-15

-シクロヘキシル-7-チア-16, 17, 18,

19, 20-ペンタノル-PEG-E<sub>1</sub>NMR(CDCI<sub>3</sub>-TMS) δ:

0.30-3.5 (31H, m)

3.6-4.1 (1H, m) C<sub>18</sub>-H

5.40-5.90 (2H, m) CH=CH

6.30 (2H, bs) OH, COOH

## 実施例 2 7

10, 10-ジメチル-11-デオキシ-15

-アダマンチル-16, 17, 18, 19, 20

-ペンタノル-PEG-E<sub>1</sub>NMR(CDCI<sub>3</sub>-TMS) δ:

0.30-3.50 (35H, m)

3.40-3.90 (1H, m) C<sub>18</sub>-H

5.45-5.85 (2H, m) CH=CH

4.75 (2H, bs) OH, COOH

## 実施例 2 8

10, 10-ジメチル-11-デオキシ-16

-フェノキシ-7-チア-17, 18, 19,

20-テトラノル-PEG-E<sub>1</sub>NMR(CDCI<sub>3</sub>-TMS) δ:

0.70-3.50 (20H, m)

3.68-4.32 (2H, m) C<sub>18</sub>-H4.40-4.73 (1H, m) C<sub>18</sub>-H

5.60-6.10 (2H, m) CH=CH

6.40-7.60 (7H, m) OH, COOH, 芳香環H

## 実施例 2 9

10, 10-ジメチル-11-デオキシ-16

-(p-フルオロフェノキシ)-7-チア-17,

18, 19, 20-テトラノル-PEG-E<sub>1</sub>NMR(CDCI<sub>3</sub>-TMS) δ:

0.50-3.50 (20H, m)

3.70-4.20 (2H, m) C<sub>18</sub>-H4.20-4.80 (1H, m) C<sub>18</sub>-H

5.60-6.10 (2H, m) CH=CH

6.50-7.35 (6H, m) OH, COOH, 芳香環

## 実施例 3 0

10, 10-ジメチル-11-デオキシ-16

-(m-クロロフェノキシ)-7-チア-17,

18, 19, 20-テトラノル-PEG-E<sub>1</sub>NMR(CDCI<sub>3</sub>-TMS) δ:

0.50-3.50 (20H, m)

3.60-4.30 (2H, m) C<sub>18</sub>-H

4.30-4.90 (1H, m) C<sub>15</sub>-H  
 5.50-6.20 (2H, m) CH=CH  
 6.25-7.70 (6H, m) OH, COOH, 芳香環H

## 実施例3 1

1.0, 1.0-ジメチル-11-デオキシ-1,6  
 -(m-トリフルオロメチルフェノキシ)-7-  
 チア-1,7,18,19,20-テトラノル-PGE,  
 PGE,

NMR(CDCI<sub>3</sub>-TMS) δ:

0.50-3.50 (20H, m)  
 3.62-4.31 (2H, m) C<sub>15</sub>-H  
 4.30-4.75 (1H, m) C<sub>15</sub>-H  
 5.23-6.10 (2H, m) CH=CH  
 6.40 (2H, bs) OH, COOH  
 6.90-7.87 (4H, m) 芳香環H

## 実施例3 2

1.0, 1.0-ジメチル-11-デオキシ-1,6

-(m-ヒドロキシフエノキシ)-7-チア-1,7,18,19,20-テトラノル-PGE,  
 NMR(CDCI<sub>3</sub>-TMS) δ:  
 0.50-3.50 (20H, m)  
 3.60-4.20 (2H, m) C<sub>15</sub>-H  
 4.29-4.89 (1H, m) C<sub>15</sub>-H  
 5.50-6.20 (2H, m) CH=CH  
 6.25-7.60 (7H, m) OH, COOH, 芳香環H

## 実施例3 3

1.0, 1.0-ジメチル-11-デオキシ-1,6  
 -(m-メトキシフエノキシ)-7-チア-1,7,  
 18,19,20-テトラノル-PGE,

NMR(CDCI<sub>3</sub>-TMS) δ:

0.50-3.50 (20H, m)  
 3.79 (3H, s) OCH<sub>3</sub>  
 3.70-4.20 (2H, m) C<sub>15</sub>-H  
 4.28-4.88 (1H, m) C<sub>15</sub>-H

5.51-6.19 (2H, m) CH=CH  
 6.26-7.65 (6H, m) OH, COOH, 芳香環H

## 実施例3 4

1.0, 1.0-ジメチル-11-デオキシ-1,7  
 -オキサー-7-チア-PGE,

NMR(CDCI<sub>3</sub>-TMS) δ:

0.30-4.52 (30H, m)  
 5.50-5.90 (2H, m) CH=CH  
 6.60 (2H, bs) OH, COOH

## 実施例3 5

1.0, 1.0-ジメチル-11-デオキシ-1,7  
 -オキサー-7-チア-2,1-ホモ-PGE,

NMR(CDCI<sub>3</sub>-TMS) δ:

0.30-4.51 (32H, m)  
 5.51-5.95 (2H, m) CH=CH  
 6.80 (2H, bs) OH, COOH

## 実施例3 6

1.0, 1.0, 1.6-トリメチル-11-デオキ  
 シ-1,7-オキサー-7-チア-PGE,

NMR(CDCI<sub>3</sub>-TMS) δ:

0.30-4.35 (32H, m)  
 5.45-5.90 (2H, m) CH=CH  
 6.80 (2H, bs) OH, COOH

## 実施例3 7

1.0, 1.0, 1.6, 1.9-テトラメチル-1,1  
 -デオキシ-1,7-オキサー-7-チア-PGE,

NMR(CDCI<sub>3</sub>-TMS) δ:

0.34-4.35 (34H, m)  
 5.46-5.95 (2H, m) CH=CH  
 6.60 (2H, bs) OH, COOH

## 実施例3 8

1.0, 1.0, 1.6, 1.6-テトラメチル-1,1  
 -デオキシ-1,7-オキサー-7-チア-PGE,

NMR(CDCI<sub>3</sub>-TMS) δ:

0.30-3.65 (33H, m)

4.00 (1H, d, J=6Hz) C<sub>11</sub>-H

5.50-5.90 (2H, m) CH=CH

6.70 (2H, bs) OH, COOH

## 実施例3.9

10, 10-ジメチル-11-デオキシ-18-オキサ-7-チア-PGE<sub>1</sub>NMR (CDCl<sub>3</sub>, -TMS) δ:

0.30-4.40 (30H, m)

5.46-5.95 (2H, m) CH=CH

6.60 (2H, bs) OH, COOH

## 実施例4.0

10, 10-ジメチル-11-デオキシ-18-オキサ-7-チア-21-ボモ-PGE<sub>1</sub>NMR (CDCl<sub>3</sub>, -TMS) δ:

0.30-3.70 (31H, m)

3.94-4.45 (1H, m) C<sub>11</sub>-H

6.0 (2H, bs) OH, COOH

## 実施例4.3

10, 10, 16, 16-テトラメチル-11-デオキシ-18-オキサ-7-チア-PGE<sub>1</sub>NMR (CDCl<sub>3</sub>, -TMS) δ:

0.30-3.80 (33H, m)

3.80-4.20 (1H, m) C<sub>11</sub>-H

5.50-6.0 (2H, m) CH=CH

6.60 (2H, bs) OH, COOH

5.50-5.94 (2H, m) CH=CH

6.65 (2H, bs) OH, COOH

## 実施例4.1

10, 10, 16-トリメチル-11-デオキシ-18-オキサ-7-チア-PGE<sub>1</sub>NMR (CDCl<sub>3</sub>, -TMS) δ:

0.35-3.80 (31H, m)

3.85-4.30 (1H, m) C<sub>11</sub>-H

5.47-5.90 (2H, m) CH=CH

6.75 (2H, bs) OH, COOH

## 実施例4.2

10, 10, 16-トリメチル-11-デオキシ-18-オキサ-7-チア-21-ボモ-PGE<sub>1</sub>NMR (CDCl<sub>3</sub>, -TMS) δ:

0.30-3.70 (33H, m)

3.80-4.30 (1H, m) C<sub>11</sub>-H

5.45-5.90 (2H, m) CH=CH

## 実施例4.4

10, 10, 16, 16-テトラメチル-11-デオキシ-18-オキサ-7-チア-21-ボモ-PGE<sub>1</sub>NMR (CDCl<sub>3</sub>, -TMS) δ:

0.30-3.80 (35H, m)

3.81-4.16 (1H, m) C<sub>11</sub>-H

5.47-5.96 (2H, m) CH=CH

6.70 (2H, bs) OH, COOH

## 実施例4.5

10, 10-ジメチル-11-デオキシ-19-オキサ-7-チア-PGE<sub>1</sub>NMR (CDCl<sub>3</sub>, -TMS) δ:

0.35-3.70 (26H, m)

3.37 (3H, s) OCH<sub>3</sub>3.90-4.40 (1H, m) C<sub>11</sub>-H

5.49-5.84 (2H, m) CH=CH



6.60 (2H, b s) OH, COOH

## 実施例 46

10, 10 - ジメチル - 11 - デオキシ - 19 -  
オキサ - 7 - チア - 21 - ホモ - PGE<sub>1</sub>

*NMR (CDCl<sub>3</sub>-TMS) δ:*

0.35 - 3.70 (31H, m)

3.91 - 4.39 (1H, m) C<sub>11</sub>-H

5.41 - 5.94 (2H, m) CH=CH

6.10 (2H, b s) OH, COOH

## 実施例 47

10, 10, 16 - トリメチル - 11 - デオキシ  
- 19 - オキサ - 7 - チア - PGE<sub>1</sub>

*NMR (CDCl<sub>3</sub>-TMS) δ:*

0.35 - 3.70 (28H, m)

3.36 (3H, s) OCH<sub>3</sub>3.80 - 4.20 (1H, m) C<sub>11</sub>-H

5.45 - 5.90 (2H, m) CH=CH

6.90 (2H, b s) OH, COOH

## 実施例 50

10, 10, 16, 16 - テトラメチル - 11 -  
デオキシ - 19 - オキサ - 7 - チア - 21 - ホモ  
- PGE<sub>1</sub>

*NMR (CDCl<sub>3</sub>-TMS) δ:*

0.30 - 4.30 (36H, m)

5.50 - 6.0 (2H, m) CH=CH

6.90 (2H, b s) OH, COOH

## 実施例 51

10, 10 - ジメチル - 11 - デオキシ - 20 -

オキサ - 7 - チア - 21 - ホモ - PGE<sub>1</sub>*NMR (CDCl<sub>3</sub>-TMS) δ:*

0.4 - 3.70 (H, m)

3.36 (3H, s) OCH<sub>3</sub>3.80 - 4.40 (1H, m) C<sub>11</sub>-H

5.50 - 5.90 (2H, m) CH=CH

7.0 (2H, b s) OH, COOH

## 実施例 48

10, 10, 16 - トリメチル - 11 - デオキシ  
- 19 - オキサ - 7 - チア - 21 - ホモ - PGE<sub>1</sub>

*NMR (CDCl<sub>3</sub>-TMS) δ:*

0.30 - 3.70 (33H, m)

3.80 - 4.20 (1H, m) C<sub>11</sub>-H

5.50 - 5.90 (2H, m) CH=CH

6.90 (2H, b s) OH, COOH

## 実施例 49

10, 10, 16, 16 - テトラメチル - 11 -  
デオキシ - 19 - オキサ - 7 - チア - PGE<sub>1</sub>

*NMR (CDCl<sub>3</sub>-TMS) δ:*

0.4 - 3.70 (30H, m)

3.37 (3H, s) OCH<sub>3</sub>3.70 - 4.10 (1H, m) C<sub>11</sub>-H

5.45 - 5.95 (2H, m) CH=CH

6.90 (2H, b s) OH, COOH

## 実施例 51

10, 10 - ジメチル - 11 - デオキシ - 20 -  
オキサ - 7 - チア - 21 - ホモ - PGE<sub>1</sub>

*NMR (CDCl<sub>3</sub>-TMS) δ:*

0.4 - 3.70 (H, m)

3.36 (3H, s) OCH<sub>3</sub>3.90 - 4.40 (1H, m) C<sub>11</sub>-H

5.50 - 5.90 (2H, m) CH=CH

6.02 (2H, b s) OH, COOH

## 実施例 52

10, 10 - ジメチル - 11 - デオキシ - 20 -  
オキサ - 7 - チア - 21, 22 - ジホモ - PGE<sub>1</sub>

*NMR (CDCl<sub>3</sub>-TMS) δ:*

0.35 - 3.70 (33H, m)

3.90 - 4.40 (1H, m) C<sub>11</sub>-H

5.45 - 5.86 (2H, m) CH=CH

6.65 (2H, b,s) OH, COOH

## 実施例 5.3

1.0, 1.0, 1.6 - トリメチル - 1.1 - デオキシ  
- 2.0 - オキサ - 7 - チア - 2.1 - ホモ - PGE<sub>1</sub>

NMR (CDCl<sub>3</sub> - TMS) δ :

0.4 - 3.70 (30H, m)

3.36 (3H, s) OCH<sub>3</sub>3.80 - 4.20 (1H, m) C<sub>15</sub>-H

5.48 - 5.86 (2H, m) CH=CH

6.60 (2H, b,s) OH, COOH

## 実施例 5.4

1.0, 1.0, 1.6, 1.6 - テトラメチル - 1.1 -  
デオキシ - 2.0 - オキサ - 7 - チア - ホモ - PGE<sub>1</sub>

NMR (CDCl<sub>3</sub> - TMS) δ :

0.35 - 3.70 (32H, m)

3.35 (3H, s) OCH<sub>3</sub>3.70 - 4.10 (1H, m) C<sub>15</sub>-H

5.40 - 5.95 (2H, m) CH=CH

6.90 (2H, b,s) OH, COOH

## 実施例 5.5

1.0, 1.0, 1.6, 1.6 - テトラメチル - 1.1 -  
デオキシ - 2.0 - オキサ - 7 - チア - 2.1, 2.2  
- ジホモ - PGE<sub>1</sub>

NMR (CDCl<sub>3</sub> - TMS) δ :

0.30 - 3.70 (37H, m)

3.70 - 4.15 (1H, m) C<sub>15</sub>-H

5.50 - 5.85 (2H, m) CH=CH

7.0 (2H, b,s) OH, COOH

## 実施例 5.6

エタノール 18.0 ml ICナトリウム 0.45 g を溶  
解し、ついでニトロメタン 71.43 g、4 - アセ  
トキシ - 5, 5 - ジメチルシクロペント - 2 - エ  
ン - 1 - オン 30.34 g を加えてアルゴン気流下  
で 28°C、3 時間攪拌した。反応液を 10N - 塩

酸中へ 20°C 以下で投入し、塩化メチレンを用い  
て抽出した。抽出液を食塩水で洗浄し、無水硫酸  
マグネシウムで乾燥し、濃縮して得た残分をカラ  
ムクロマトグラフィー (シリカゲル、塩化メチ  
レン : 酢酸エチル - 2.0 : 1) により精製して 2,  
2 - ジメチル - 3 - アセトキシ - 4 - ニトロメ  
チルシクロペントノン 27.60 g を得た。

次いで 2, 2 - ジメチル - 3 - アセトキシ - 4  
- ニトロメチルシクロペントノン 27.0 g、ベン  
ゼン 150 ml、エチレンクリコール 15.0 g、バ  
ラトルエンスルホン酸 1 水塩 0.45 g の浴液を  
Dean Stark の装置を取付けて 8 時間還流した。  
反応液に水、ベンゼンを加えて分液し、ベンゼン  
層を重曹水、ついで食塩水の順で洗浄し、無水硫酸  
マグネシウムで乾燥し濃縮して得られた残分を  
カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、塩化メ  
チレン : 酢酸エチル - 5.0 : 1) により精製して

2, 2 - ジメチル - 3 - アセトキシ - 4 - ニトロ  
メチルシクロペントノンエチレンアセタールの、  
トランス体を 1.516 g、シス体を 7.32 g 得た。

次いで 2, 2 - ジメチル - 3 - アセトキシ - 4  
- ニトロメチルシクロペントノンエチレンアセタ  
ール (トランス体) 5.28 g、メタノール 50 ml、  
炭酸カリウム 4.0 g の混合液を 25~30°C、5  
時間攪拌した。反応液 IC 1N - 塩酸 5.8 ml を加え  
て酢酸エチルを用いて抽出した。抽出液を食塩水  
で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮  
して得た残分をカラムクロマトグラフィー (シリ  
カゲル、塩化メチレン - 酢酸エチル - 2.0 : 1)  
により精製して 2, 2 - ジメチル - 3 - ヒドロキ  
シ - 4 - ニトロメチルシクロペントノンエチレン  
アセタール (トランス体) を 27.2 g 得た。

次いでこの 2, 2 - ジメチル - 3 - ヒドロキシ  
- 4 - ニトロメチルシクロペントノンエチレンア

セタール(トランス体)100g、メタノール8mlの溶液を5℃に冷却し、ナトリウムメトキシド0.288gを加えた。次に酢酸アンモニウム842g、水32ml、25.5%三塩化チタン水溶液10.6mlの溶液をアルゴン気流下で0℃以下で加え、さらに引続き-5~-5℃で90分攪拌した。反応液を酢酸エチルを用いて抽出し、抽出液を重曹水で洗浄した。水層を再び酢酸エチルで抽出し、すべての酢酸エチル溶液を合して食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して2,2-ジメチル-3-ヒドロキシ-4-ホルミルシクロペントノンエチレンアセタール(トランス体)500mgを得た。

IR  $\nu_{max}$  cm<sup>-1</sup>: 3450, 2980, 1730, 1475, 1310, 1225, 1070, 955, 735

NMR (CDCl<sub>3</sub>-TMS) δ:

を加えて分液した。水層をさらに塩化メチレンで抽出し、すべての塩化メチレン層を合して無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧して得た残分をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、n-ヘキサン-酢酸エチル)により精製して2,2-ジメチル-3-ヒドロキシ-4-(3-オキソ-1-メチル-1-オクテニル)-シクロペントノンエチレンアセタールの油状物274gを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>-TMS) δ:

0.67-3.0 (23H, m)  
3.67 (1H, d, J=7Hz) C<sub>6</sub>-H  
3.93 (4H, s) OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O  
6.23 (1H, d, J=16Hz) 2'位CH=

6.87 (1H, dd, J=16, 7Hz) 1'位CH=

実施例 58

(a) 水素化リチウムアルミニウム0.33g、エーテル20mlを冷却し、2,2-ジメチル-3-ヒ

0.92, 0.98 (3H×2, s)  
1.93-2.28 (2H, m)  
2.40-3.00 (1H, m) C<sub>6</sub>-H  
3.42 (1H, b s) OH  
3.93 (4H, s) OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O  
3.80-4.10 (1H, m) C<sub>6</sub>-H  
9.77 (1H, d, J=1Hz) CHO

実施例 57

ジメチル2-オキソ-3-メチル-ヘプナルホスホネート5.32g、THF 50mlの溶液にナトリウムメトキシド11.6gを加えて11~-13℃で40分攪拌した。次に2,2-ジメチル-3-ヒドロキシ-4-ホルミルシクロペントノンエチレンアセタール(トランス体)3.00g、THF 30mlの溶液を加えて5~-10℃で2時間攪拌した。

次に酢酸150mlを加え、水及び塩化メチレン

ドロキシ-4-(3-オキソ-4-メチル-1-オクテニル)-シクロペントノンエチレンアセタール272g、エーテル15mlの溶液を-6.5~-5.0℃で滴下し、さらに-7.0~-4.0℃で210分攪拌した。次にメタノール4.5ml、エーテル4.0mlの順に加えて済過した。済液に水を加えて分液し、水層をさらにエーテルで抽出した。すべてのエーテル層を合して食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して2,2-ジメチル-3-ヒドロキシ-4-(3-ヒドロキシ-4-メチル-1-オクテニル)-シクロペントノンエチレンアセタールの油状物262gを得た。

(b) 2,2-ジメチル-3-ヒドロキシ-4-(3-ヒドロキシ-4-メチル-1-オクテニル)-シクロペントノンエチレンアセタール262g、アセトン60ml、1N-塩酸6mlの溶液を0℃で

16時間放置した。次に溶媒を留去して塩化メチレンで抽出した。抽出液を重曹水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して2,2-ジメチル-3-ヒドロキシ-4-(3-ヒドロキシ-4-メチル-1-オクテニル)-シクロペンタノンの油状物237gを得た。

**NMR(CDCl<sub>3</sub>-TMS)δ:**

0.30-4.20(26H,m)

5.40-5.90(2H,m)

**実施例 59**

(a) 2,2-ジメチル-3-ヒドロキシ-4-(3-ヒドロキシ-4-メチル-1-オクテニル)-シクロペンタノン848mg、DMF4mL、イミダゾール540mgの溶液にジメチル-1-ブチルクロロシラン710mgを加えて50~60℃で8時間搅拌した。冷却後水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を重曹水、及び水の順で洗浄し、

無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して得た残分をカラムクロマトグラフ(シリカゲル、n-ヘキサン-酢酸エチル)により精製して2,2-ジメチル-3-(ジメチル-1-ブチルシリルオキシ)-4-(3-(ジメチル-1-ブチルシリルオキシ)-4-メチル-1-オクテニル)-シクロペンタノンの油状物1488gを得た。

(b) ジイソプロピルアミン908mg、THF8.4mLの溶液を-30℃に冷却しn-ブチルリチウムヘキサン溶液5.44mL(1.65モル溶液)を加えてさらに-40℃で30分搅拌した。次に2,2-ジメチル-3-(ジメチル-1-ブチルシリルオキシ)-4-(3-(ジメチル-1-ブチルシリルオキシ)-4-メチル-1-オクテニル)-シクロペンタノン1470g、HMPA6.5mL、THF1.1mLの溶液を滴下し、-38~-32℃で90分搅拌した。次にジメチル6,6'-ジチオ-

ジヘキサノエート289gを-32~-23℃で滴下し、さらに-26~-8℃で200分搅拌した。次に1N-塩酸16.7mLを加えて、塩化メチレンで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して得た残分をカラムクロマトグラフ(シリカゲル、n-ヘキサン-酢酸エチル)により精製して10,10,16-トリメチル-7-チア-PGE<sub>1</sub> 11,15-ビス(ジメチル-1-ブチルシリルエーテル)メチルエステルの油状物692gを得た。

**NMR(CDCl<sub>3</sub>-TMS)δ:**0.08(12H,s) Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>0.9(18H,s) SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

0.3-4.3(33H,m)

3.66(3H,s) COOCH<sub>3</sub>

5.4-6.0(2H,m) CH=CH

**実施例 60**

(a) 2,2-ジメチル-3-ヒドロキシ-4-(3-ヒドロキシ-4-メチル-1-オクテニル)-シクロペンタノン235g、塩化メチレン25mL、パラトルエンスルホン酸1水塩9mgのTHF0.5mL溶液を合して冷却し、2,3-ジヒドロビラン182gを加えて-15~-2℃で90分搅拌した。次に重曹水を加えて分液し、水層をさらに塩化メチレンで抽出した。すべての塩化メチレン層を合して無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去して2,2-ジメチル-3-テトラヒドロピラニルオキシ-4-(3-テトラヒドロピラニルオキシ-4-メチル-1-オクテニル)-シクロペンタノンの油状物392gを得た。

(b) ジイソプロピルアミン272g、THF2.5mLの溶液をアルゴン気流下-35℃に冷却し、n-ブチルリチウムヘキサン溶液16.3mL(1.65モル溶液)を加えてさらに-40℃で30分搅拌

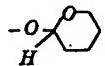
した。次に 2, 2-ジメチル-3-テトラヒドロピラニルオキシ-4-(3-テトラヒドロピラニルオキシ-4-メチル-1-オクテニル)-シクロペンタノン 3.92g, HMPA 1.96mL, THF 3.3mL の溶液を滴下し -40°C ~ -30°C で 80 分攪拌した。次にジメチル 6, 6'-ジオジヘキサノエート 8.67g を -30°C ~ -22°C で滴下しさらに -25°C ~ 10°C で 200 分攪拌した。次に 1N-塩酸 5.0mL を加えて塩化メチレンで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して得た残分をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、n-ヘキサン-酢酸エチル)により精製して 1.0, 1.0, 1.6-トリメチル-7-チア-PGE<sub>1</sub> 1.1, 1.5-ビス(テトラヒドロピラニルエーテル)メチルエステルの油状物 2.84g を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>-TMS) δ:

0.9-4.3 (4.9H, m)

3.67 (3H, s) COOCH<sub>3</sub>

4.5-5.0 (2H, m)



5.4-6.0 (2H, m)

CH=CH

### 実施例 6.1

1.0, 1.0, 1.6-トリメチル-7-チア-PGE<sub>1</sub>, 1.1, 1.5-ビス(テトラヒドロピラニルエーテル)メチルエステル 2.80g, 酢酸-水-THF (3:1:1) 2.8mL の溶液を 4.5°C ~ 4.7°C, 7 時間放置した。

次に水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して得た残分をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、n-ヘキサン-酢酸エチル)により精製して 1.0, 1.0, 1.6-トリメチル-7-チア-PGE<sub>1</sub> メチルエステルの油状物 1.42g を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>-TMS) δ:

0.9-4.3 (3.5H, m)

3.67 (3H, s) COOCH<sub>3</sub>

5.50-6.0 (2H, m) CH=CH

### 実施例 6.2

Rhizopus 細胞類する新菌株 NR 400 を培養して製造したリバーゼ粉末 5.8g、水 5.0mL を 0°C で 1 時間攪拌し過済して得た水溶液 3.8mL, McIlvaine 缶衝液 (pH 7) 25.4mL, 1.0, 1.0, 1.6-トリメチル-7-チア-PGE<sub>1</sub> メチルエステル 5.00mL の混液を 34~37°C, 2.7 時間攪拌した。

冷後食塩水、酢酸エチルを加えて済過して分液した。水層部をさらに酢酸エチルで抽出し、すべての酢酸エチル層を合して無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して得た残分を薄層クロマトグラフィー(シリカゲル、塩化メチレン:酢酸エチル-1:2)により精製して 1.0, 1.0, 1.6-ト

リメチル-7-チア-PGE<sub>1</sub> の油状物 1.70mL を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>-TMS) δ:

0.9-4.60 (3.3H, m)

5.0-6.50 (5H, m) CH=CH, OH, COOH

実施例 5.6 で示した 2, 2-ジメチル-3-ヒドロキシ-4-ホルミルシクロペンタノンエチレンシアセタール、式 [■] 及び式 [▼] で示される化合物を用いて実施例 5.7 から実施例 6.2 までに示したと同様の反応、取り出し及び精製操作等に付して以下の実施例 1.0 までに示す種々の化合物を製造した。

### 実施例 6.3

1.0, 1.0, 1.6-トリメチル-7-チア-PGE<sub>1</sub> エチルエ斯特ル

NMR (CDCl<sub>3</sub>-TMS) δ:

0.9-4.60 (4.0H, m)

5.40 - 6.0 (2H, m) CH=CH

## 実施例 64

1.0, 1.0, 1.6 - トリメチル-7-チア-

PGE<sub>1</sub> イソプロピルエステルNMR (CDCl<sub>3</sub>-TMS) δ:

0.30 - 4.60 (41H, m)

4.60 - 5.40 (1H, m) COOCH

5.40 - 6.0 (2H, m) CH=CH

## 実施例 65

1.0, 1.0, 1.6 - トリメチル-7-チア-

PGE<sub>1</sub> sec-ブチルエステルNMR (CDCl<sub>3</sub>-TMS) δ:

0.30 - 4.5 (43H, m)

4.55 - 5.25 (1H, m) COOCH

5.39 - 6.02 (2H, m) CH=CH

## 実施例 66

1.0, 1.0, 1.6 - トリメチル-7-チア-

PGE<sub>1</sub> n-ヘキシルエステルNMR (CDCl<sub>3</sub>-TMS) δ:

0.30 - 4.60 (48H, m)

5.38 - 6.03 (2H, m) CH=CH

## 実施例 67

1.0, 1.0, 1.6 - トリメチル-7-チア-

PGE<sub>1</sub> シクロヘキシルエステルNMR (CDCl<sub>3</sub>-TMS) δ:

0.30 - 4.60 (45H, m)

4.60 - 5.40 (1H, m)

5.40 - 6.10 (2H, m) CH=CH

## 実施例 68

1.0, 1.0 - ジメチル-7-チア-PGE<sub>1</sub>NMR (CDCl<sub>3</sub>-TMS) δ:

0.30 - 3.50 (29H, m)

3.50 - 4.50 (2H, m) C<sub>11</sub>-H, C<sub>15</sub>-H

5.0 - 6.40 (5H, m) OH, COOH, CH=CH

## 実施例 69

1.0, 1.0 - ジメチル-7-チア-2.0-ノル-

PGE<sub>1</sub>NMR (CDCl<sub>3</sub>-TMS) δ:

0.30 - 3.50 (27H, m)

3.50 - 4.50 (2H, m) C<sub>11</sub>-H, C<sub>15</sub>-H

5.0 - 6.39 (5H, m) OH, COOH, CH=CH

## 実施例 70

1.0, 1.0 - ジメチル-7-チア-2.1, 2.2 -

ジホモ-PGE<sub>1</sub>NMR (CDCl<sub>3</sub>-TMS) δ:

0.30 - 3.50 (33H, m)

3.50 - 4.48 (2H, m) C<sub>11</sub>-H, C<sub>15</sub>-H

5.0 - 6.38 (5H, m) OH, COOH, CH=CH

## 実施例 71

1.0, 1.0, 1.6 - トリメチル-7-チア-2.1

- ホモ-PGE<sub>1</sub>NMR (CDCl<sub>3</sub>-TMS) δ:

0.30 - 4.60 (35H, m)

5.0 - 6.45 (5H, m) OH, COOH, CH=CH

## 実施例 72

1.0, 1.0, 1.7 - トリメチル-7-チア-2.1

- ホモ-PGE<sub>1</sub>NMR (CDCl<sub>3</sub>-TMS) δ:

0.30 - 4.50 (35H, m)

5.0 - 6.50 (5H, m) OH, COOH, CH=CH

## 実施例 73

1.0, 1.0, 1.6, 1.6 - テトラメチル-7-チ-

- PGE<sub>1</sub>NMR (CDCl<sub>3</sub>-TMS) δ:

0.30 - 3.45 (33H, m)

3.45 - 4.40 (2H, m) C<sub>11</sub>-H, C<sub>15</sub>-H

5.23 (3H, b s) OH, COOH

5.40 - 6.0 (2H, m) CH=CH

## 実施例 7.4

10, 10, 16, 16 - テトラメチル - 7 - チ  
- テア - ホモ - PGE<sub>1</sub>

NMR (CDCl<sub>3</sub>-TMS) δ :

|                       |                                        |
|-----------------------|----------------------------------------|
| 0.30 - 3.45 (3.5H, m) |                                        |
| 3.45 - 4.40 (2H, m)   | C <sub>11</sub> -H, C <sub>15</sub> -H |
| 5.25 (3H, b s)        | OH, COOH                               |
| 5.40 - 6.02 (2H, m)   | CH=CH                                  |

## 実施例 7.5

10, 10 - ジメチル - 15 - シクロブチル - 7  
- テア - 16, 17, 18, 19, 20 - ペンタ  
ノル - PGE<sub>1</sub>

NMR (CDCl<sub>3</sub>-TMS) δ :

|                       |                                        |
|-----------------------|----------------------------------------|
| 0.50 - 3.45 (2.5H, m) |                                        |
| 3.45 - 4.40 (2H, m)   | C <sub>11</sub> -H, C <sub>15</sub> -H |
| 5.04 (3H, b s)        | OH, COOH                               |
| 5.45 - 6.0 (2H, m)    | CH=CH                                  |

5.45 - 5.95 (2H, m) CH=CH

## 実施例 7.8

10, 10 - ジメチル - 15 - アダマンチル - 7  
- テア - 16, 17, 18, 19, 20 - ペンタ  
ノル - PGE<sub>1</sub>

NMR (CDCl<sub>3</sub>-TMS) δ :

|                       |                                        |
|-----------------------|----------------------------------------|
| 0.50 - 3.40 (3.3H, m) |                                        |
| 3.40 - 3.90 (2H, m)   | C <sub>11</sub> -H, C <sub>15</sub> -H |
| 5.01 (3H, b s)        | OH, COOH                               |
| 5.40 - 5.90 (2H, m)   | CH=CH                                  |

## 実施例 7.9

10, 10 - ジメチル - 16 - フエノキシ - 7 -  
テア - 17, 18, 19, 20 - テトラノル -  
PGE<sub>1</sub>

NMR (CDCl<sub>3</sub>-TMS) δ :

|                       |                                        |
|-----------------------|----------------------------------------|
| 0.50 - 3.40 (1.8H, m) |                                        |
| 3.40 - 4.30 (3H, m)   | C <sub>11</sub> -H, C <sub>15</sub> -H |

## 実施例 7.6

10, 10 - ジメチル - 15 - シクロペンチル -  
7 - テア - 16, 17, 18, 19, 20 - ペン  
タノル - PGE<sub>1</sub>

NMR (CDCl<sub>3</sub>-TMS) δ :

|                       |                                        |
|-----------------------|----------------------------------------|
| 0.40 - 3.45 (2.7H, m) |                                        |
| 3.45 - 4.40 (2H, m)   | C <sub>11</sub> -H, C <sub>15</sub> -H |
| 5.03 (3H, b s)        | OH, COOH                               |
| 5.45 - 6.0 (2H, m)    | CH=CH                                  |

## 実施例 7.7

10, 10 - ジメチル - 15 - シクロヘキシル -  
7 - テア - 16, 17, 18, 19, 20 - ペン  
タノル - PGE<sub>1</sub>

NMR (CDCl<sub>3</sub>-TMS) δ :

|                      |                                        |
|----------------------|----------------------------------------|
| 0.40 - 3.5 (2.9H, m) |                                        |
| 3.5 - 4.3 (2H, m)    | C <sub>11</sub> -H, C <sub>15</sub> -H |
| 5.05 (3H, b s)       | OH, COOH                               |

4.40 - 4.73 (1H, m) C<sub>15</sub>-H

5.60 - 6.10 (2H, m) CH=CH

6.40 - 7.45 (8H, m) OH, COOH, 芳香環H

## 実施例 8.0

10, 10 - ジメチル - 16 - (P - フルオロフ  
エノキシ) - 7 - テア - 17, 18, 19, 20 -  
テトラノル - PGE<sub>1</sub>

NMR (CDCl<sub>3</sub>-TMS) δ :

|                       |                                        |
|-----------------------|----------------------------------------|
| 0.50 - 3.40 (1.8H, m) |                                        |
| 3.40 - 4.20 (3H, m)   | C <sub>11</sub> -H, C <sub>15</sub> -H |
| 4.20 - 4.80 (1H, m)   | C <sub>15</sub> -H                     |
| 5.50 - 6.10 (2H, m)   | CH=CH                                  |

6.50 - 7.40 (7H, m) OH, COOH, 芳香環H

## 実施例 8.1

10, 10 - ジメチル - 16 - (m - クロロフエ  
ノキシ) - 7 - テア - 17, 18, 19, 20 -  
テトラノル - PGE<sub>1</sub>

0.50 - 3.40 (18H, m)      C<sub>11</sub>-H, C<sub>12</sub>-H  
 3.50 - 4.30 (3H, m)      C<sub>11</sub>-H, C<sub>12</sub>-H  
 4.30 - 4.90 (1H, m)      C<sub>11</sub>-H  
 5.50 - 6.20 (2H, m)      CH=CH  
 6.25 - 7.70 (7H, m) OH, COOH, 芳香環H

## 実施例 82

1.0, 1.0 - ジメチル-1.6-(m-エトロフェノキシ)-7-チア-1.7, 1.8, 1.9, 2.0-テトラノル-PGE<sub>1</sub>

NMR(CDCI<sub>3</sub>-TMS)δ:

0.50 - 3.40 (18H, m)  
 3.40 - 4.30 (3H, m)      C<sub>11</sub>-H, C<sub>12</sub>-H  
 4.28 - 4.76 (1H, m)      C<sub>11</sub>-H  
 5.56 - 6.14 (2H, m)      CH=CH  
 6.40      (3H, b s)      OH, COOH  
 6.78 - 8.08 (4H, m)      芳香環H

## 実施例 83

5.50 - 6.20 (2H, m)      CH=CH  
 6.50 - 7.45 (7H, m) OH, COOH, 芳香環H

## 実施例 85

1.0, 1.0 - ジメチル-1.7-オキサ-7-チア-PGE<sub>1</sub>

NMR(CDCI<sub>3</sub>-TMS)δ:

0.30 - 4.50 (29H, m)  
 5.0 - 6.40 (5H, m) OH, COOH, CH=CH

## 実施例 86

1.0, 1.0, 1.9 - トリメチル-1.7-オキサ-7-チア-PGE<sub>1</sub>

NMR(CDCI<sub>3</sub>-TMS)δ:

0.30 - 4.50 (31H, m)  
 5.0 - 6.40 (5H, m) OH, COOH, CH=CH

## 実施例 87

1.0, 1.0 - ジメチル-1.7-オキサ-7-チア-2.1-ホモ-PGE<sub>1</sub>

1.0, 1.0 - ジメチル-1.6-(m-ヒドロキシメチルフェノキシ)-7-チア-1.7, 1.8,

1.9, 2.0 - テトラノル-PGE<sub>1</sub>NMR(CDCI<sub>3</sub>-TMS)δ:

0.50 - 3.40 (18H, m)  
 3.40 - 4.30 (3H, m)      C<sub>11</sub>-H, C<sub>12</sub>-H  
 4.40 - 4.90 (3H, m)      C<sub>11</sub>-H, CH<sub>2</sub>O  
 5.61 - 6.08 (6H, m) OH, COOH, CH=CH  
 6.72 - 7.56 (4H, m)      芳香環H

## 実施例 84

1.0, 1.0 - ジメチル-1.6-(m-メチルフェノキシ)-7-チア-1.7, 1.8, 1.9, 2.0-テトラノル-PGE<sub>1</sub>

NMR(CDCI<sub>3</sub>-TMS)δ:

0.50 - 3.40 (18H, m)  
 3.40 - 4.90 (7H, m) C<sub>11</sub>-H, C<sub>12</sub>-H,  
 C<sub>13</sub>-H, CH<sub>2</sub>

NMR(CDCI<sub>3</sub>-TMS)δ:

0.30 - 4.50 (31H, m)  
 5.0 - 6.50 (5H, m) OH, COOH, CH=CH

## 実施例 88

1.0, 1.0, 1.6 - トリメチル-1.7-オキサ-7-チア-PGE<sub>1</sub>

NMR(CDCI<sub>3</sub>-TMS)δ:

0.30 - 4.50 (31H, m)  
 5.0 - 6.50 (5H, m) OH, COOH, CH=CH

## 実施例 89

1.0, 1.0, 1.6 - トリメチル-1.7-オキサ-7-チア-2.1-ホモ-PGE<sub>1</sub>

NMR(CDCI<sub>3</sub>-TMS)δ:

0.30 - 4.40 (33H, m)  
 5.00 - 6.50 (5H, m) OH, COOH, CH=CH

## 実施例 90

1.0, 1.0, 1.6 - テトラメチル-1.7-

オキサ-7-チア-PGE<sub>1</sub>

5.20 (3H, b s) OH, COOH

NMR(CDCI<sub>3</sub>-TMS)δ:

5.50-5.85 (2H, m) CH=CH

0.20-4.40 (33H, m)

実施例 93

5.25 (3H, b s) OH, COOH

1.0, 1.0-ジメチル-1.8-オキサ-7-チア

5.50-6.0 (2H, m) CH=CH

-2.1-ホモ-PGE<sub>1</sub>

実施例 91

NMR(CDCI<sub>3</sub>-TMS)δ:

1.0, 1.0, 1.6, 1.6-テトラメチル-1.7-

0.30-4.42 (31H, m)

オキサ-7-チア-2.1-ホモ-PGE<sub>1</sub>

5.25 (3H, b s)

NMR(CDCI<sub>3</sub>-TMS)δ:

5.50-5.86 (2H, m) CH=CH

0.20-4.40 (35H, m)

実施例 94

5.22 (3H, b s) OH, COOH

1.0, 1.0, 1.6-トリメチル-1.8-オキサ-

5.50-6.0 (2H, m) CH=CH

-2.1-チア-PGE<sub>1</sub>

実施例 92

NMR(CDCI<sub>3</sub>-TMS)δ:

1.0, 1.0-ジメチル-1.8-オキサ-7-チア

0.30-4.40 (31H, m)

-PGE<sub>1</sub>

5.20 (3H, b s)

NMR(CDCI<sub>3</sub>-TMS)δ:

5.50-6.0 (2H, m) CH=CH

0.30-4.40 (29H, m)

実施例 95

1.0, 1.0, 1.6-トリメチル-1.8-オキサ-

0.30-4.40 (35H, m)

-2.1-チア-2.1-ホモ-PGE<sub>1</sub>

5.40 (3H, b s) OH, COOH

NMR(CDCI<sub>3</sub>-TMS)δ:

5.50-6.0 (2H, m) CH=CH

0.30-4.40 (33H, m)

実施例 98

5.20 (3H, b s) OH, COOH

1.0, 1.0-ジメチル-1.9-オキサ-7-チア

5.50-6.0 (2H, m) CH=CH

-PGE<sub>1</sub>, エチルエステル

実施例 96

NMR(CDCI<sub>3</sub>-TMS)δ:

1.0, 1.0, 1.6, 1.6-テトラメチル-1.8-

0.50-4.40 (33H, m)

オキサ-7-チア-PGE<sub>1</sub>3.40 (3H, s) OCH<sub>3</sub>NMR(CDCI<sub>3</sub>-TMS)δ:

5.50-5.98 (2H, m) CH=CH

0.30-4.40 (33H, m)

実施例 99

5.40 (3H, b s) OH, COOH

1.0, 1.0-ジメチル-1.9-オキサ-7-チア

5.50-6.0 (2H, m) CH=CH

-2.1-ホモ-PGE<sub>1</sub>

実施例 97

NMR(CDCI<sub>3</sub>-TMS)δ:

1.0, 1.0, 1.6, 1.6-テトラメチル-1.8-

0.30-4.40 (31H, m)

オキサ-7-チア-2.1-ホモ-PGE<sub>1</sub>

5.22 (3H, b s) OH, COOH

NMR(CDCI<sub>3</sub>-TMS)δ:

5.50-6.02 (2H, m) CH=CH

## 実施例 100

10, 10, 16-トリメチル-19-オキサ-

7-チア-PGE<sub>1</sub> エチルエステルNMR(CDCI<sub>3</sub>-TMS) δ:

0.50-4.40(35H, m)

3.36 (3H, s) OCH<sub>3</sub>

5.48-6.0 (2H, m) CH=CH

## 実施例 101

10, 10, 16-トリメチル-19-オキサ-

7-チア-21-ホモ-PGE<sub>1</sub>NMR(CDCI<sub>3</sub>-TMS) δ:

0.30-4.40(33H, m)

5.10 (3H, b s) OH, COOH

5.50-6.02 (2H, m) CH=CH

## 実施例 102

10, 10, 16, 16-テトラメチル-19-

オキサ-7-チア-PGE<sub>1</sub>NMR(CDCI<sub>3</sub>-TMS) δ:

0.50-4.40(30H, m)

3.40 (3H, s) OCH<sub>3</sub>

4.70 (3H, b s) OH, COOH

5.40-6.0 (2H, m) CH=CH

## 実施例 103

10, 10, 16, 16-テトラメチル-19-

オキサ-7-チア-21-ホモ-PGE<sub>1</sub>NMR(CDCI<sub>3</sub>-TMS) δ:

0.30-4.40(35H, m)

4.60 (3H, b s) OH, COOH

5.40-6.0 (2H, m) CH=CH

## 実施例 104

10, 10-ジメチル-20-オキサ-7-チア

-21-ホモ-PGE<sub>1</sub>NMR(CDCI<sub>3</sub>-TMS) δ:

0.50-4.40(28H, m)

3.40 (3H, s) OCH<sub>3</sub>

5.10 (3H, b s) OH, COOH

5.45-6.0 (2H, m) CH=CH

## 実施例 105

10, 10-ジメチル-20-オキサ-7-チア  
-21, 22-ジホモ-PGE<sub>1</sub>NMR(CDCI<sub>3</sub>-TMS) δ:

0.30-4.40(33H, m)

5.0 - 6.40 (5H, m) OH, COOH, CH=CH

## 実施例 106

10, 10, 16-トリメチル-20-オキサ-  
7-チア-21-ホモ-PGE<sub>1</sub>NMR(CDCI<sub>3</sub>-TMS) δ:

0.40-4.40(30H, m)

3.38 (3H, s) OCH<sub>3</sub>

5.0 - 6.50 (5H, m) OH, COOH, CH=CH

## 実施例 107

10, 10, 16-トリメチル-20-オキサ-

7-チア-21, 22-ジホモ-PGE<sub>1</sub>NMR(CDCI<sub>3</sub>-TMS) δ:

0.30-4.40(35H, m)

5.0 - 6.50 (5H, m) OH, COOH, CH=CH

## 実施例 108

10, 10, 16, 16-テトラメチル-20-

オキサ-7-チア-21-ホモ-PGE<sub>1</sub>NMR(CDCI<sub>3</sub>-TMS) δ:

0.50-4.40(32H, m)

3.40 (3H, s) OCH<sub>3</sub>

4.65 (3H, b s) OH, COOH

5.40-6.0 (2H, m) CH=CH

## 実施例 109

10, 10, 16, 16-テトラメチル-20-  
オキサ-7-チア-21, 22-ジホモ-PGE<sub>1</sub>NMR(CDCI<sub>3</sub>-TMS) δ:

|                      |          |
|----------------------|----------|
| 0.30 - 4.40 (37H, m) |          |
| 4.70 (3H, s)         | OH, COOH |
| 5.40 - 6.00 (2H, m)  | CH=CH    |

## 実施例 110

出発原料として2,2-ジメチル-4-ホルミル-シクロペントノン-エチレンアセタールとジメチル2-オキソ-3-フェノキシプロピルホスホネートとを用いて実施例2から実施例4までに示したと同様の反応、取り出し及び精製操作等に付して2,2-ジメチル-4-(4-フェノキシ-3-テトラヒドロピラニルオキシ-1-ブテンイル)-シクロペントノンを製造した。

NMR (CDCl<sub>3</sub>-TMS) δ:

|                      |  |
|----------------------|--|
| 0.58 - 3.16 (11H, m) |  |
| 1.03, 1.08 (6H, s)   |  |
| 3.22 - 4.08 (4H, m)  |  |
| 4.08 - 5.00 (2H, m)  |  |

## 実施例 112

ジイソプロピルアミン660mg、THF 1.5mlの浴液にアルゴン気流下でn-ブチルリチウムヘキサン溶液4.1ml(1.6モル浴液)を-28°~-26°Cで滴下し、さらに-32~-5°Cで30分攪拌した。次いで2,2-ジメチル-4-(4-フェノキシ-3-テトラヒドロピラニルオキシブチル)-シクロペントノン965mg、HMPA 5mg、THF 3mlの浴液を滴下し、-49~-45°Cで14分、さらに-41~-30°Cで60分攪拌した。次いでジメチル6,6'-ジチオジヘキサンエート208g、THF 1mlの浴液を加えて-40~-30°Cで120分攪拌した。次に1N-塩酸7ml、水20mlの順に加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮して得た残分をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、n-ヘキサン:酢酸エチル

5.43 - 5.87 (2H, m) CH=CH

6.71 - 7.47 (5H, m) 芳香環H

## 実施例 111

2,2-ジメチル-4-(4-フェノキシ-3-テトラヒドロピラニルオキシ-1-ブテニル)-シクロペントノン1140g、メタノール30ml、10%パラジウム炭素粉末620mg、水素ガスを用いて常法により室温で接触水素化反応を行つた。反応液を沪過して得た汎液の浴媒を留去して2,2-ジメチル-4-(4-フェノキシ-3-テトラヒドロピラニルオキシブチル)-シクロペントノン965mgを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>-TMS) δ:

|                      |      |
|----------------------|------|
| 0.60 - 2.90 (21H, m) |      |
| 3.10 - 4.40 (5H, m)  |      |
| 4.50 - 5.00 (1H, m)  |      |
| 6.65 - 7.50 (5H, m)  | 芳香環H |

-4:1)により精製して1.0, 1.0-ジメチル-1.1-デオキシ-1.3, 1.4-ジヒドロ-1.6-フェノキシ-7-チア-1.7, 1.8, 1.9, 2.0-テトラノル-PGE<sub>1</sub>, 1.5-テトラヒドロピラニルエーテルメチルエステルの油状物628mgを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>-TMS) δ:

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| 0.60 - 3.0 (29H, m) |                    |
| 3.00 - 4.40 (6H, m) |                    |
| 3.67 (3H, s)        | COOCH <sub>3</sub> |
| 4.60 - 4.97 (1H, m) |                    |
| 6.65 - 7.60 (5H, m) | 芳香環H               |

## 実施例 113

1.0, 1.0-ジメチル-1.3, 1.4-ジヒドロ-1.6-フェノキシ-7-チア-1.7, 1.8, 1.9, 2.0-テトラノル-PGE<sub>1</sub>, 1.5-テトラヒドロピラニルエーテルメチルエステル460mg。

メタノール 5 ml、パラトルエンスルホン酸 1 水塩  
5.3 g の溶液を 0°C で 16 時間放置した。

次に重曹水を加えて塩化メチレンで抽出した。  
抽出液を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム  
で乾燥し、濾過して得た残分をカラムクロマトグラフ  
（シリカゲル、n-ヘキサン：酢酸エチル  
= 2 : 1）により精製して 10, 10-ジメチル-  
1, 3, 14-ジヒドロ-16-フェノキシ-7-チア-  
17, 18, 19, 20-テトラノル-PGE<sub>1</sub>、  
メチルエステル 2.64 g、メタノール 6 ml、1 N  
苛性ソーダ 1.25 g の溶液を 0~5°C で 110  
時間放置した。次に 1 N-塩酸 2.6 ml、水 7 ml の  
順に加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を食塩  
水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾  
過して得た残分を薄層クロマトグラフ（シリ  
カゲル、クロロホルム：アセトン = 2 : 1）によ  
り精製して 10, 10-ジメチル-11-デオキシ-  
7-チア-17, 18, 19, 20-テトラノル  
-PGE<sub>1</sub>、メチルエステル 2.64 g を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>-TMS) δ:

0.70-3.40 (2.5H, m)

3.40-4.50 (3H, m) C<sub>15</sub>-H, C<sub>16</sub>-H

3.64 (3H, s) COOCH<sub>3</sub>

6.60-7.50 (5H, m) 芳香環H

実施例 114

10, 10-ジメチル-11-デオキシ-13,

6.34 (2H, b s) OH, COOH

6.60-7.70 (5H, m) 芳香環H

実施例 1 で示した 2, 2-ジメチル-4-ホル  
ミル-シクロペンタノン-エチレンアセタール、  
式 [Ⅲ] 及び式 [V] で示される化合物を用い  
て実施例 2 から実施例 4 (b) まで、実施例 111 か  
ら実施例 114 まで又は実施例 6 11 に示したと同  
様の反応、取り出し、及び精製操作等に付して以  
下の実施例 131 までに示す、種々の化合物を製  
造した。

実施例 115

10, 10-ジメチル-11-デオキシ-13,  
14-ジヒドロ-7-チア-PGE<sub>1</sub>、メチルエス  
テル

NMR (CDCl<sub>3</sub>-TMS) δ:

0.4-3.0 (3.5H, m)

3.16 (1H, d, J=6Hz) C<sub>6</sub>-H

14-ジヒドロ-16-フェノキシ-7-チア-  
17, 18, 19, 20-テトラノル-PGE<sub>1</sub>,  
メチルエステル 2.64 g、メタノール 6 ml、1 N  
苛性ソーダ 1.25 g の溶液を 0~5°C で 110  
時間放置した。次に 1 N-塩酸 2.6 ml、水 7 ml の  
順に加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を食塩  
水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾  
過して得た残分を薄層クロマトグラフ（シリ  
カゲル、クロロホルム：アセトン = 2 : 1）によ  
り精製して 10, 10-ジメチル-11-デオキシ-  
7-チア-17, 18, 19, 20-テトラノル  
-PGE<sub>1</sub>、1.34 g を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>-TMS) δ:

0.6-3.0 (2.3H, m)

3.17 (1H, d, J=6Hz) C<sub>6</sub>-H

3.60-4.40 (3H, m) C<sub>15</sub>-H, C<sub>16</sub>-H

3.67 (3H, s) COOCH<sub>3</sub>

3.3-3.9 (1H, m) C<sub>15</sub>-H

実施例 116

10, 10-ジメチル-11-デオキシ-13,  
14-ジヒドロ-7-チア-21, 22-ジホモ  
-PGE<sub>1</sub>,

NMR (CDCl<sub>3</sub>-TMS) δ:

0.4-3.0 (3.8H, m)

3.16 (1H, d, J=6Hz) C<sub>6</sub>-H

3.3-3.9 (1H, m) C<sub>15</sub>-H

6.3 (2H, b s) OH, COOH

実施例 117

10, 10, 16-トリメチル-11-デオキシ-  
13, 14-ジヒドロ-7-チア-PGE<sub>1</sub>,

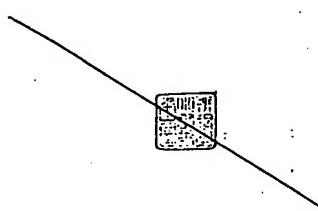
NMR (CDCl<sub>3</sub>-TMS) δ:

0.4-3.0 (3.6H, m)

3.16 (1H, d, J=6Hz) C<sub>6</sub>-H

3.2 - 3.7 (1H, m) C<sub>18</sub>-H  
 6.3 (2H, b s) OH, COOH

実施例 118  
 1.0, 1.0, 1.6, 1.6 - テトラメチル-1.1 -  
 アオキシ-1.3, 1.4 - ジヒドロ-7-チア-  
 PGE,  
*NMR (CDCl<sub>3</sub> -TMS) δ:*  
 0.4 - 3.0 (3.8H, m)  
 3.0 - 3.6 (2H, m) C<sub>8</sub>-H, C<sub>18</sub>-H  
 6.2 (2H, b s) OH, COOH



実施例 119  
 1.0, 1.0 - ジメチル-1.1 - アオキシ-1.3,  
 1.4 - ジヒドロ-1.5 - シクロペンチル-7-チ  
 ア-1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0 - ペンタノル  
 - PGE,  
*NMR (CDCl<sub>3</sub> -TMS) δ:*  
 0.5 - 3.0 (3.2H, m)  
 3.0 - 3.6 (2H, m) C<sub>8</sub>-H, C<sub>18</sub>-H  
 6.3 (2H, b s) OH, COOH

実施例 120  
 1.0, 1.0 - ジメチル-1.1 - アオキシ-1.3,  
 1.4 - ジヒドロ-1.5 - シクロヘキシル-7-チ  
 ア-1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0 ペンタノル-  
 PGE,  
*NMR (CDCl<sub>3</sub> -TMS) δ:*  
 0.5 - 3.0 (3.4H, m)  
 3.0 - 3.6 (2H, m) C<sub>8</sub>-H, C<sub>18</sub>-H

6.3 (2H, b s) OH, COOH  
 実施例 121  
 1.0, 1.0 - ジメチル-1.1 - アオキシ-1.3,  
 1.4 - ジヒドロ-1.6 - (*β*-フルオロフェノキ  
 シ)-7-チア-1.7, 1.8, 1.9, 2.0 - テト  
 ラノル - PGE,  
*NMR (CDCl<sub>3</sub> -TMS) δ:*

0.6 - 3.0 (2.3H, m)  
 3.17 (1H, d, J=6Hz) C<sub>8</sub>-H  
 3.6 - 4.4 (3H, m) C<sub>18</sub>-H, C<sub>19</sub>-H  
 6.32 (2H, b s) OH, COOH

6.50 - 7.35 (4H, m) 芳香環H

実施例 122

1.0, 1.0 - ジメチル-1.1 - アオキシ-1.3,  
 1.4 - ジヒドロ-1.6 - (*m*-クロロフェノキシ)  
 -7-チア-1.7, 1.8, 1.9, 2.0 - テトラノ  
 ル - PGE, エチルエステル

*NMR (CDCl<sub>3</sub> -TMS) δ:*  
 0.6 - 3.4 (2.8H, m)  
 3.6 - 4.5 (5H, m) C<sub>18</sub>-H, C<sub>19</sub>-H, COOCH<sub>3</sub>,  
 6.25 - 7.70 (4H, m) 芳香環H

実施例 123

1.0, 1.0 - ジメチル-1.1 - アオキシ-1.3,  
 1.4 - ジヒドロ-1.7 - オキサ-7-チア - PG  
 E,  
*NMR (CDCl<sub>3</sub> -TMS) δ:*

0.40 - 3.90 (3.4H, m)  
 6.32 (2H, b s) OH, COOH

実施例 124

1.0, 1.0, 1.6 - トリメチル-1.1 - アオキ  
 シ-1.3, 1.4 - ジヒドロ-1.7 - オキサ-7-  
 チア - PGE,

*NMR (CDCl<sub>3</sub> -TMS) δ:*  
 0.35 - 3.80 (3.6H, m)

## 6.30 (2H, b s) OH, COOH

## 実施例 125

1.0, 1.0, 1.6, 1.6 - テトラメチル - 1.1  
- アオキシ - 1.3, 1.4 - ジヒドロ - 1.7 - オキ  
サ - 7 - チア - PGE, メチルエステル

NMR (CDCl<sub>3</sub> - TMS) δ:

0.40 - 3.70 (3.9H, m)

3.67 (3H, s) COOCH<sub>3</sub>

## 実施例 126

1.0, 1.0 - ジメチル - 1.1 - アオキシ - 1.3,  
1.4 - ジヒドロ - 1.8 - オキサ - 7 - チア - PG  
E,

NMR (CDCl<sub>3</sub> - TMS) δ:

0.4 - 3.9 (3.4H, m)

## 6.30 (2H, b s) OH, COOH

## 実施例 127

1.0, 1.0, 1.6 - トリメチル - 1.1 - アオキ

0.5 - 3.9 (3.1H, m)

3.36 (3H, s) OCH<sub>3</sub>

## 6.30 (2H, b s) OH, COOH

## 実施例 130

1.0, 1.0, 1.6 - トリメチル - 1.1 - アオキ  
シ - 1.3, 1.4 - ジヒドロ - 1.9 - オキサ - 7 -  
チア - PGE,

NMR (CDCl<sub>3</sub> - TMS) δ:

0.5 - 3.8 (3.3H, m)

3.35 (3H, s) OCH<sub>3</sub>

## 6.26 (2H, b s) OH, COOH

## 実施例 131

1.0, 1.0, 1.6, 1.6 - テトラメチル - 1.1  
- アオキシ - 1.3, 1.4 - ジヒドロ - 1.9 - オキ  
サ - 7 - チア - 2.1 - ホモ - PGE,

NMR (CDCl<sub>3</sub> - TMS) δ:

0.3 - 3.8 (4.0H, m)

シ - 1.3, 1.4 - ジヒドロ - 1.8 - オキサ - 7 -

チア - PGE,

NMR (CDCl<sub>3</sub> - TMS) δ:

0.4 - 3.8 (3.6H, m)

## 6.20 (2H, b s) OH, COOH

## 実施例 128

1.0, 1.0, 1.6, 1.6 - テトラメチル - 1.1  
- アオキシ - 1.3, 1.4 - ジヒドロ - 1.8 - オキ  
サ - 7 - チア - PGE,

NMR (CDCl<sub>3</sub> - TMS) δ:

0.30 - 3.70 (3.8H, m)

## 6.20 (2H, b s) OH, COOH

## 実施例 129

1.0, 1.0 - ジメチル - 1.1 - アオキシ - 1.3,  
1.4 - ジヒドロ - 1.9 - オキサ - 7 - チア - PG  
E,

NMR (CDCl<sub>3</sub> - TMS) δ:

## 6.30 (2H, b s) OH, COOH

実施例 5.6 で示した 2, 2 - ジメチル - 3 - ヒ  
ドロキシ - 4 - ホルミル - シクロペントノンエチ  
レンシアセタール、式【Ⅷ】及び式【Ⅸ】で示さ  
れる化合物を用いて実施例 5.7 から実施例 5.9 (a)  
まで、実施例 6.0 (a)、実施例 1.1.1 から実施例  
1.1.4 まで又は実施例 6.1、実施例 6.2 に示した  
と同様の反応、取り出し、及び精製操作等に付し  
て以下の実施例 1.4.2 までに示す種々の化合物を  
製造した。

## 実施例 132

1.0, 1.0 - ジメチル - 1.3, 1.4 - ジヒドロ  
- 7 - チア - PGE,

NMR (CDCl<sub>3</sub> - TMS) δ:

0.3 - 3.9 (3.5H, m)

## 5.20 (3H, b s) OH, COOH

## 実施例 133

10, 10, 16 - トリメチル - 13, 14 -

ジヒドロ - 7 - チア - PGE,

NMR (CDCl<sub>3</sub> - TMS) δ:

0.3 - 3.85 (37H, m)

5.2 (3H, b s) OH, COOH

実施例 134

10, 10, 16, 16 - テトラメチル - 13,

14 - ジヒドロ - 7 - チア - PGE,

NMR (CDCl<sub>3</sub> - TMS) δ:

0.4 - 3.0 (36H, m)

3.0 - 3.8 (3H, m) C<sub>6</sub>-H, C<sub>11</sub>-H, C<sub>15</sub>-H

5.15 (3H, b s) OH, COOH

実施例 135

10, 10 - ジメチル - 13, 14 - ジヒドロ

- 15 - シクロヘキシル - 7 - チア - 16, 17,

18, 19, 20 - ペンタノル - PGE,

NMR (CDCl<sub>3</sub> - TMS) δ:

0.6 - 3.4 (27H, m)

3.6 - 4.50 (6H, m) C<sub>11</sub>-H, C<sub>15</sub>-H, C<sub>16</sub>-HCOOCH<sub>3</sub>

6.60 - 7.70 (5H, m) 芳香環 H

実施例 136

10, 10 - ジメチル - 13, 14 - ジヒドロ

- 16 - (P - フルオロエノキシ) - 7 - チア

- 17, 18, 19, 20 - テトラノル - PGE,

NMR (CDCl<sub>3</sub> - TMS) δ:

0.6 - 3.0 (21H, m)

3.17 (1H, d, J=6Hz) C<sub>6</sub>-H3.6 - 4.4 (4H, m) C<sub>11</sub>-H, C<sub>15</sub>-H, C<sub>16</sub>-H

5.3 (3H, b s) OH, COOH

6.50 - 7.35 (4H, m) 芳香環 H

実施例 137

10, 10 - ジメチル - 13, 14 - ジヒドロ

- 16 - (m - クロロエノキシ) - 7 - チア -

0.5 - 3.0 (30H, m)

3.0 - 3.8 (3H, m) C<sub>6</sub>-H, C<sub>11</sub>-H, C<sub>15</sub>-H

5.2 (3H, b s) OH, COOH

実施例 138

10, 10 - ジメチル - 13, 14 - ジヒドロ

- 15 - シクロヘキシル - 7 - チア - 16, 17,

18, 19, 20 - ペンタノル - PGE,

NMR (CDCl<sub>3</sub> - TMS) δ:

0.5 - 3.0 (32H, m)

3.0 - 3.8 (3H, m) C<sub>6</sub>-H, C<sub>11</sub>-H, C<sub>15</sub>-H

5.2 (3H, b s) OH, COOH

実施例 139

10, 10 - ジメチル - 13, 14 - ジヒドロ

- 16 - フエノキシ - 7 - チア - 17, 18,

19 - 20 - テトラノル - PGE, エチルエステ

ル

NMR (CDCl<sub>3</sub> - TMS) δ:

17, 18, 19, 20 - テトラノル - PGE,

NMR (CDCl<sub>3</sub> - TMS) δ:

0.6 - 3.0 (21H, m)

3.16 (1H, d, J=6Hz) C<sub>6</sub>-H3.6 - 4.4 (4H, m) C<sub>11</sub>-H, C<sub>15</sub>-H, C<sub>16</sub>-H

5.2 (3H, b s) OH, COOH

6.20 - 7.70 (4H, m) 芳香環 H

実施例 140

10, 10 - ジメチル - 13, 14 - ジヒドロ

- 17 - オキサ - 7 - チア - PGE,

NMR (CDCl<sub>3</sub> - TMS) δ:

0.4 - 3.9 (33H, m)

5.3 (3H, b s) OH, COOH

実施例 141

10, 10 - ジメチル - 13, 14 - ジヒドロ

- 18 - オキサ - 7 - チア - PGE,

NMR (CDCl<sub>3</sub> - TMS) δ:

0.4-3.9 (33H, m)

5.2 (3H, b s) OH, COOH

## 実施例 142

10, 10, 16-トリメチル-13, 14-ジヒドロ-18オキサ-7-チア-PGE<sub>1</sub>

NMR (CDCl<sub>3</sub> - TMS) δ:

0.4-3.9 (35H, m)

5.2 (3H, b s) OH, COOH

## 実施例 143

実施例 8 の化合物 178mg、酢酸 1.5 mL、10g パラジウム炭素粉末 1300mg、水素ガスを用いて常法に従い室温で接触水素化反応を行つた。

反応液を沪過して得た沪液の溶媒を留去して得た残分をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、n-ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1）により精製して実施例 115 に示したと同一の化合物を油状物として 102mg 得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub> - TMS) δ:

0.3-3.8 (37H, m)

5.2 (3H, b s) OH, COOH

## 実施例 146

実施例 9.8 に示す化合物を用いて実施例 143 に示したと同様の反応、取り出し及び精製操作等に付して 10, 10-ジメチル-13, 14-ジヒドロ-19-オキサ-7-チア-PGE<sub>1</sub> を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub> - TMS) δ:

0.5-3.9 (30H, m)

3.37 (3H, s) OCH<sub>3</sub>

5.3 (3H, b s) OH, COOH

## 実施例 147

実施例 10.2 に示す化合物を用いて実施例 143 に示したと同様の反応、取り出し及び精製操作等に付して 10, 10, 16-テトラメチル

## 実施例 144

実施例 115 の化合物 100mg を用いて実施例 7 に示したと同様の反応、取り出し及び精製操作等に付して 10, 10-ジメチル-11-デオキシ-13, 14-ジヒドロ-7-チア-PGE<sub>1</sub>, 60mg を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub> - TMS) δ:

0.4-3.0 (34H, m)

3.16 (1H, d, J = 6Hz) C<sub>6</sub>-H3.3-3.9 (1H, m) C<sub>13</sub>-H

6.3 (2H, b s) OH, COOH

## 実施例 145

実施例 9.6 に示す化合物を用いて実施例 143 に示したと同様の反応、取り出し及び精製操作等に付して 10, 10, 16, 16-テトラメチル-13, 14-ジヒドロ-18-オキサ-7-チア-PGE<sub>1</sub> を得た。

-13, 14-ジヒドロ-19-オキサ-7-チア-PGE<sub>1</sub> を得た。NMR (CDCl<sub>3</sub> - TMS) δ:

0.5-3.8 (34H, m)

3.36 (3H, s, OCH<sub>3</sub>)

5.3 (3H, b s, OH, COOH)

## 実施例 148

実施例 2.2 の化合物 104mg、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン 30.4mg、メタノール 3mL の溶媒を蒸餾して溶媒を留去し実施例 2.2 の化合物のトリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン塩 13.2mg を得た。

NMR (CD<sub>3</sub>OD-TMS) δ:

0.3-3.4 (35H, m)

3.65 (6H, s, (-CH<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>)3.4-4.0 (1H, m, C<sub>13</sub>-H)

5.15 (7H, s)

5.50-5.90 (2H, m, CH=CH)

## 実施例149

L-リジン41%の水溶液に実施例62の生成物11.6gを溶解した後、常法に従い凍結乾燥に付して実施例62の生成物のL-リジン塩15.7gを得た。

NMR (CD<sub>3</sub>OD-TMS) δ:

0.30-3.50 (40H, m)

5.15 (8H, s)

3.5-4.4 (2H, m, C<sub>11</sub>-H, C<sub>15</sub>-H)

5.50-5.84 (2H, m, CH=CH)

## 実施例150

実施例21の化合物10.4gの水溶液を希苛性ソーダ水溶液で冷却下に中和した後常法により凍結乾燥に付して実施例21の化合物のナトリウム塩10.9gを得た。

NMR (D<sub>2</sub>O - 3 - (トリメチルシリル) - プロピオン酸ナトリウム (-d<sub>4</sub>))

0.30-3.50 (33H, m)

3.80-4.20 (1H, m, C<sub>13</sub>-H)

4.77 (1H, s)

5.50-5.90 (2H, m, CH=CH)

## 実施例151

6, 6'-ジオジヘキサン酸22.0g、メタノール200ml、アセチルクロリド12.9gの溶液を2時間還流した。

冷後水を加えて塩化メチレンで抽出した。抽出液を重曹水、食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸留して得た残分をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ル-ヘキサン-酢酸エチル）により精製してジメチル6, 6'-ジオジヘキサノエート18.23gを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub> - TMS) δ:1.20-2.0 (12H, m) - (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CCOO2.07-2.29 (8H, m) -SCH<sub>2</sub>-、 -CH<sub>2</sub>COO3.67 (6H, s) COOCH<sub>3</sub>

IR ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup>: 2950, 2860,  
1740, 1440, 1365, 1260, 1200,  
1170.

特許出願人 日本医薬品工業株式会社

代理人 弁理士 小田島 平吉



## 第1頁の続き

⑦発明者 林市裕

富山市水橋館町212-6 県住4  
-202

⑦発明者 野上裕喜

富山市新保418

⑦発明者 富権正弘

富山県中新川郡上市町湯上野17

⑦発明者 永井克昌

富山市水落92-6

⑦発明者 嘉藤裕一

富山市新庄銀座115-3

⑦発明者 角崎哲夫

富山市打出868

⑦発明者 大平豊

富山県下新川郡朝日町境1897-1

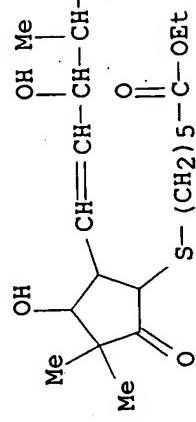
⑦発明者 美莊博

新湊市立町2-34

⑦発明者 熊本一夫

富山市西中野1-531

L8 ANSWER 1 OF 66 REGISTRY COPYRIGHT 2003 ACS  
RN 93775-24-7 REGISTRY  
CN Hexanoic acid, 6-[{4-hydroxy-5-(3-hydroxy-4-methyl-1-octenyl)-3,3-dimethyl-  
2-oxocyclopentyl]thio]-, ethyl ester (9CI) (CA INDEX NAME)  
3D CONCORD  
FS C24 H42 O5 S  
MF STN Files: CA, CAPLUS  
LC



\*\*PROPERTY DATA AVAILABLE IN THE 'PROP' FORMAT\*\*

1 REFERENCES IN FILE CA (1957 TO DATE)  
1 REFERENCES IN FILE CAPLUS (1957 TO DATE)

REFERENCE 1: 102:24350

BEST AVAILABLE COPY

②発明者 村上弘子  
富山市水橋新堀334

②発明者 久保陽子  
富山市本郷町3区297-7